

5)

Int. Cl. 2:

19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



**C 07 D 307/12**

C 07 D 309/06

A 61 K 31/13

DE 27 33 305 A 1

11)

## Offenlegungsschrift 27 33 305

21)

Aktenzeichen: P 27 33 305.7

22)

Anmeldetag: 21. 7. 77

23)

Offenlegungstag: 26. 1. 78

30)

Unionspriorität:

32)

33)

31)

22. 7. 76 Großbritannien 30647-76

22. 12. 76 Großbritannien 53576-76

50)

Bezeichnung: Neue Phenoxyhydroxypropylamine, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre therapeutische Anwendung

70)

Anmelder: Hexachimie S.A., Rueil-Malmaison (Frankreich)

74)

Vertreter: Miehe, M., Dipl.-Chem., Pat.-Anw., 1000 Berlin

75)

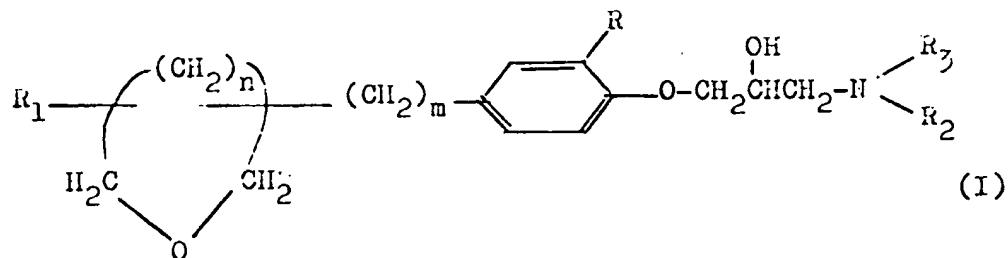
Erfinder: Teulon, Jean-Marie, La Celle St. Cloud (Frankreich)

Best Available Copy

DE 27 33 305 A 1

PATENTANSPRÜCHE

## 1. Neue Derivate des Phenoxyhydroxypropylamins der allgemeinen Formel



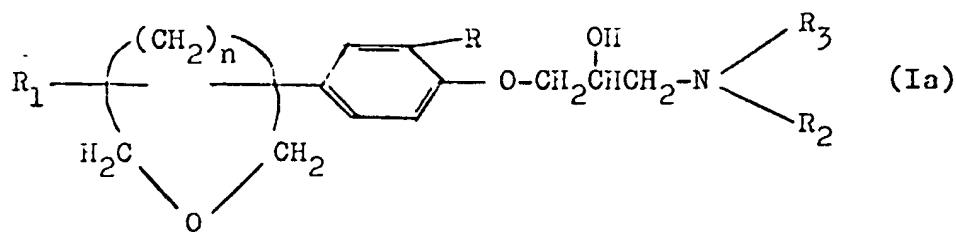
in der

 $m = 0, 1, 2$  oder  $3$ , $n = 2$  oder  $3$ , $R_1$  ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-Radikal, oder ein Cycloalkyl-Radikal, $R_2, R_3$  jeweils ein Alkyl mit gerader oder verzweigter Kette, ein Dimethoxyphenyläthylen- oder phenylisopropyl-Radikal, $R_3$  ebenfalls ein Wasserstoffatom und $R$  ein Wasserstoff- oder Halogenatom, ein Alkyl-, Cycloalkyl-, Allyl-Radikal, eine Nitro- oder Acetyl-Gruppe, wobei der Ausdruck Alkyl ein Radikal mit 1 bis 4 C-Atomen bezeichnet, dadurch gekennzeichnet, dass die Salze nichttoxischer Säuren dieser Derivate eingeschlossen sind und pharmazeutisch anwendbar sind.

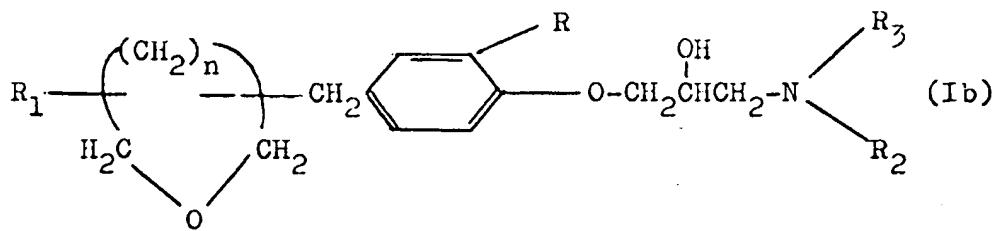
## 2. Neue Derivate des Phenoxyhydroxypropylamins der allgemeinen Formel

709884/1118

-2-



3. Neue Derivate des Phenoxyhydroxypropylamins der allgemeinen Formel



in der

n = 2 oder 3,

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, ein Methyl- oder Cyclopropyl-Radikal,

709884/1119

$R_2$  ein Isopropyl-, t-Butyl-, Dimethoxyphenyläthyl- oder Phenylisopropyl-Radikal,

$R_3$  ein Wasserstoffatom,

$R$  ein Wasserstoff- oder Halogenatom, n-Propyl-, Allyl-, oder ein Methoxy-Radikal darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass die Salze nichttoxischer Säuren dieser Derivate eingeschlossen sind und pharmazeutisch anwendbar sind.

4. p-(Methyl-4' tetrahydrofuranyl-2') phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2 und deren Salze nichttoxischer Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutisch anwendbar sind.

5. [o-Chlor p-(methyl-4' tetrahydrofuranyl-2')]phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol 2 und dessen Salze nichttoxischer Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass sie pharmazeutisch anwendbar sind.

6. [o-Chlor p-(methyl-4' tetrahydrofuranyl-2')]phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol 2 und dessen Salze nichttoxischer Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass sie pharmazeutisch anwendbar sind.

7. (p-Tetrahydrofurfuryl)phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2 und dessen Salze nichttoxischer Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass sie pharmazeutisch anwendbar sind.

8. (p-Tetrahydrofurfuryl) phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2 und dessen Salze nichttoxischer Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass sie pharmazeutisch anwendbar sind.

708884/1119

9. [o-Brom p-(tetrahydrofurfuryl)] phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol und dessen Salze nichttoxischer Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass sie pharmazeutisch anwendbar sind.

10. [o-Chlor p-(tetrahydrofurfuryl)] phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2 und dessen Salze nichttoxischer Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass sie pharmazeutisch anwendbar sind.

11. [o-Chlor p-(tetrahydrofurfuryl)] phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2 und dessen Salze nichttoxischer Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass sie pharmazeutisch anwendbar sind.

12. [o-n-Propyl p-(tetrahydrofurfuryl)] phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2 und dessen Salze nichttoxischer Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass sie pharmazeutisch anwendbar sind.

13. [o-n-Propyl p-(tetrahydrofurfuryl)] phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2 und dessen Salze nichttoxischer Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass sie pharmazeutisch anwendbar sind.

14. Medikament mit  $\beta$ l-blockierender Wirkung, dadurch gekennzeichnet, dass es ein Derivat des Phenoxy-hydroxypropylamins gemäss den vorstehenden Ansprüchen 1 bis 13 umfasst.

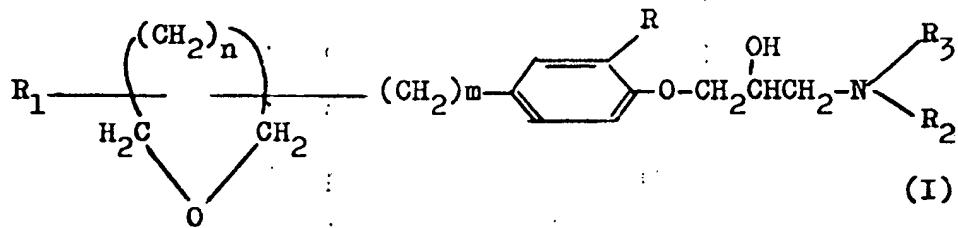
15. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, dass es als wirksame Komponente mindestens ein Derivat des Phenoxyhydroxypropylamins gemäss Anspruch 1 bis 13 um-

fasst und die physiologisch wirksame Dosis keine toxisch wirksamen Folgen zeigt.

16. Pharmazeutisches Präparat, gemäss Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass es in geeigneter Form und Dosierung von 25 bis 100 mg verabreicht wird, um die tägliche Menge von 100 bis 400 mg oral aufzunehmen.

17. Pharmazeutisches Präparat gemäss Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass es in geeigneter Form und Dosierung von 5 bis 25 mg verabreicht wird, um die tägliche Menge von 25 bis 100 mg durch Injektion aufzunehmen.

18. Verfahren zur Herstellung von Derivaten des Phenoxyhydroxypropylamins der allgemeinen Formel



in der

$m = 0, 1, 2$  oder  $3$ ,

$n = 2$  oder  $3$ ,

$R_1$  ein Wasserstoffatom, ein Alkyl- oder Cycloalkyl-Radikal,

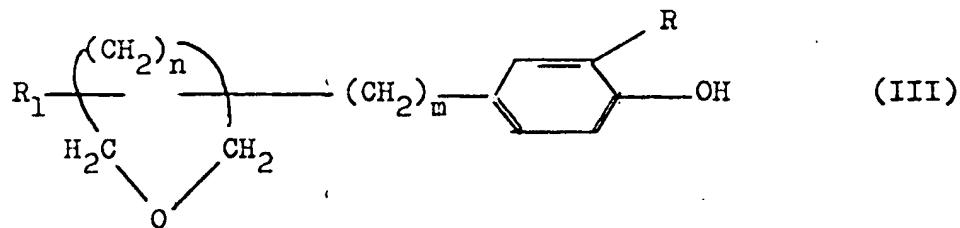
$R_2, R_3$  ein Alkyl- mit gerader oder verzweigter Kette, Dimethoxyphenyläthyl- oder Phenylisopropyl-Radikal,

$R_3$  ebenfalls ein Wasserstoffatom,

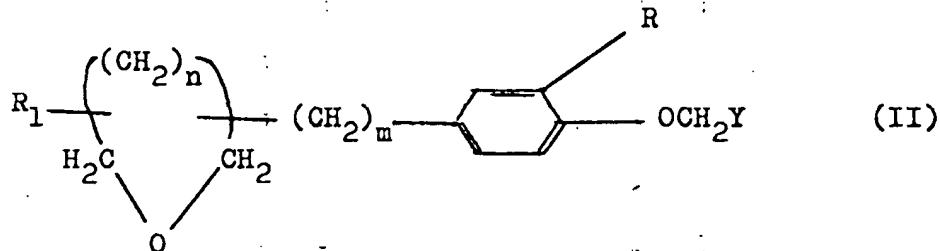
$R$  ein Wasserstoff- oder Halogenatom, ein Alkyl-, Alkoxy-, Cycloalkyl-, Allyl-Radikal, eine Nitro- oder Acetyl-

Gruppe darstellt, wobei der Begriff Alkyl ein Radikal mit 1 bis 4 C-Atomen umfasst, eingeschlossen die Salze nichttoxischer Säuren, die pharmazeutisch geeignet sind und deren Derivate, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren die folgenden Schritte umfasst

- (a) Reaktion eines Phenols der allgemeinen Formel



mit einem Epihalogenhydrin, um eine Verbindung der Formel



zu bilden, in der Y die Gruppierung  $-\text{CH}-\text{CH}_2$  oder  $-\text{CH}-\text{CH}_2\text{X}$  ist, wobei X ein Halogenatom darstellt,  
 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{OH} \end{array}$

- (b) Reaktion einer Verbindung der Formel II mit einem Amin  $\text{NHR}_2\text{R}_3$  in einem gebräuchlichen, organischen Lösungsmittel oder ohne Lösungsmittel, bei einer Temperatur zwischen 20 und  $150^\circ\text{C}$ , um Verbindungen und Derivate der Formel I zu bilden, die man isoliert und gegebenenfalls in das Salz einer nichttoxischen Säure umwandelt.

70884/11.19

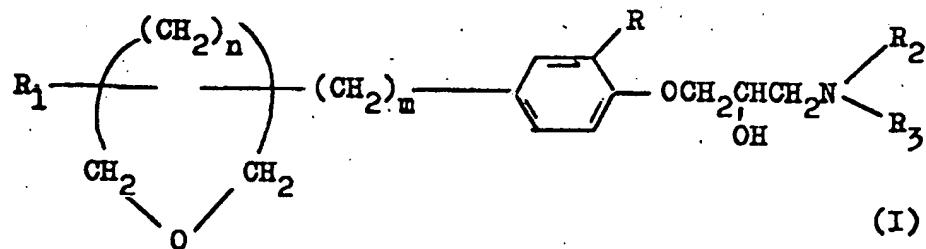
Société anonyme HEXACHIMIE, 128, rue Danton,  
92504 RUEIL-MALMAISON, Frankreich

---

Neue Phenoxyhydroxypropylamine, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre therapeutische Anwendung

---

Gegenstand der Erfindung sind neue Derivate des Phenoxyhydroxypropylamins der allgemeinen Formel



5 in welcher

- R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, ein Alkyl oder Cycloalkyl,
- R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> jedes ein Alkyl mit gerader oder verzweigter Kette oder das Radikal Dimethoxyphenyläthyl oder Phenyl-isopropyl darstellen, wobei

- $R_3$  auch ein Wasserstoffatom sein kann,
- $R$  stellt ein Wasserstoff- oder Halogenatom dar, ein Alkyl, eine Alkoxy-, Cycloalkyl-, Nitro-, Allyl- oder Acetyl-Gruppe,

5 -  $n$  ist gleich 2 oder 3,

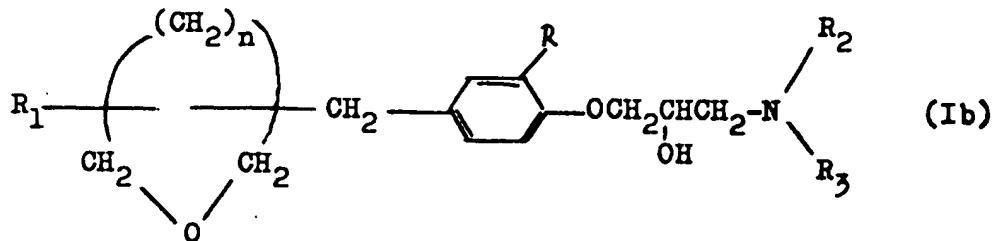
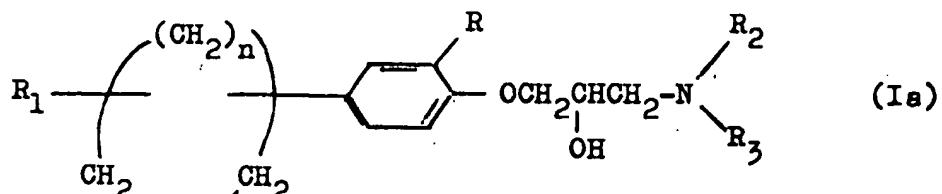
- $m$  ist gleich 0, 1, 2 oder 3.

Der Ausdruck Alkyl bezeichnet ein Radikal mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.

Die Erfindung umfasst auch die pharmazeutisch anwendbaren 10 Salze dieser Derivate, wie Chlorhydrate, Oxalate, Malonate, Succinate, usw.

Die neuen Verbindungen gemäss der Erfindung sind pharmakologisch interessant und können in der Therapie als cardioselektives  $\beta$ -adrenergisches Blockmittel Anwendung 15 finden.

Die Verbindungen, die besonders interessant sind, sind folgende:



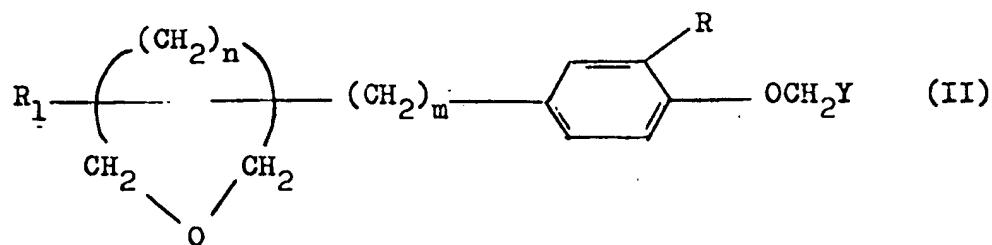
~~-9-~~

in welchen

- $R_1$  ein Wasserstoffatom, ein Methyl- oder Cyclopropyl-Radikal,
- $R_2$  ein Isopropyl-, t-Butyl-, Dimethoxyphehnyläthyl- oder Phenylisopropyl-Radikal darstellen,
- 5 -  $R_3$  ein Wasserstoffatom ist,
- R ein Wasserstoff- oder Halogenatom, ein n-Propyl-, Allyl- oder Methoxy-Radikal darstellt und
- n gleich 2 oder 3 ist.

10 Man kann Verbindungen der Formel I gemäss der Erfindung herstellen, indem man eine Verbindung der Formel II auf ein Amin  $HNR_2R_3$  in einem organischen Lösungsmittel, insbesondere Alkohole, oder ohne Lösungsmittel bei einer Temperatur von 20 bis 150 °C einwirken lässt. Man isoliert das gewünschte Produkt und wandelt es eventuell

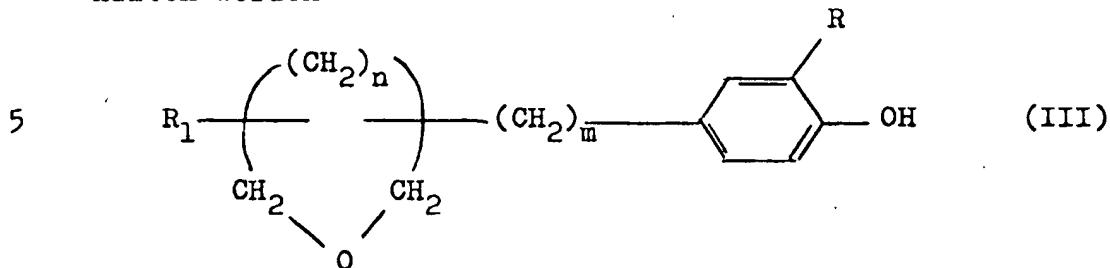
15 mit einer nichttoxischen Säure in bekannter Weise um:



In der Formel II sind R,  $R_1$ , n und m bereits vorher definiert worden, während Y die Gruppierung  $\begin{array}{c} \text{CH} \\ | \\ \text{CH}_2 \\ \backslash \\ \text{O} \end{array}$

20 oder  $-\text{CH}-\text{OH}-\text{CH}_2\text{X}$  darstellt, wobei X ein Halogenatom ist.

Im allgemeinen können Verbindungen der Formel II durch Reaktion eines Phenols der Formel III mit Epihalogenhydrinen, z.B. Epichlorhydrin oder Epibromhydrin, erhalten werden:



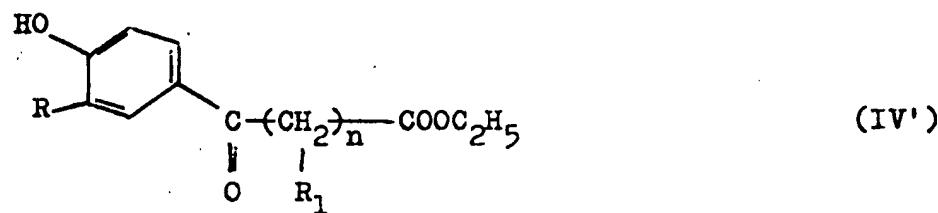
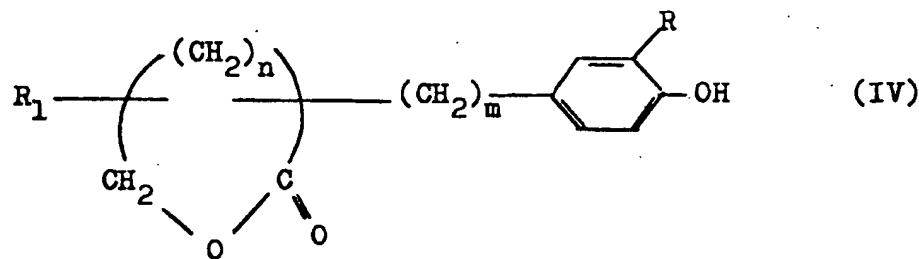
Sie können rein erhalten werden oder als Reaktionsgemisch; in letzterem Fall werden sie roh, d.h. ohne jede Reinigung, verwendet.

Die Verbindungen der Formel II, bei denen Y die Gruppierung  $-\text{CH}-\text{CH}_2$  darstellt, können durch Einwirkung von 10 Epichlorhydrin oder Epibromhydrin auf ein Phenol der Formel III hergestellt werden, in das ein Alkalimetall in der üblichen Weise durch Soda oder Pottasche, Methylat, Äthylat, etc. in alkoholisch-wässriger Lösung bei einer 15 Temperatur von 20 bis 150 °C eingeführt ist.

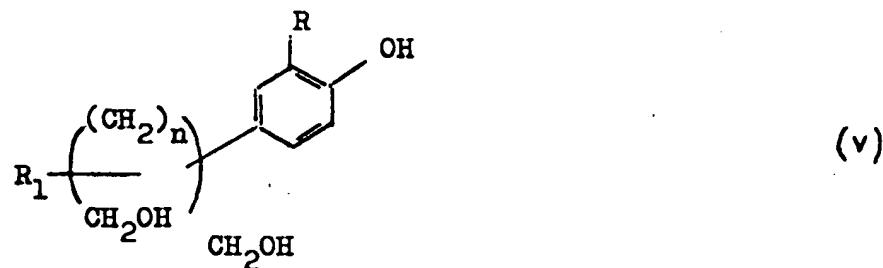
Die Verbindungen der Formel II, bei denen Y von der Gruppierung  $-\text{CH}-\text{OH}-\text{CH}_2\text{X}$  ist, können durch Einwirkung von 20 Epichlorhydrin oder Epibromhydrin im Überschuss auf ein Phenol der Formel III in Gegenwart einiger Tropfen eines aminhaltigen Katalysators wie Piperidin z.B. bei einer Temperatur zwischen 20 und 150 °C, vorzugsweise bei 95 bis 100 °C, erhalten werden.

-11-

Die Phenole der Formel III können durch die Einwirkung eines Reduktionsmittels, wie Al- und Li-Hydrin, in einem organischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Äther auf Butyroleactone der Formel IV oder Ketonester der Formel IV' dargestellt werden:



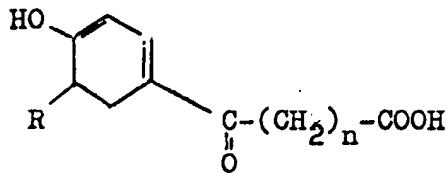
Die Phenole der Formel III können ebenso durch Einwirkung eines dehydrierenden Mittels, wie z.B. die Paratoluolsulfosäure, in ein organisches Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol, Xylol, etc. auf Diole der Formel erhalten werden:



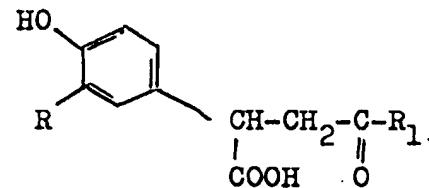
15 Die Butyrolactone der Formel IV können durch Reduktion,  
mit Hilfe eines Reduktionsmittel, z.B. dem Borhydrid des

709884/1119

Natriums oder Kaliums in wässrig-alkoholischer, basischer Lösung Ketosäuren der Formel VI und VI' erhalten werden:



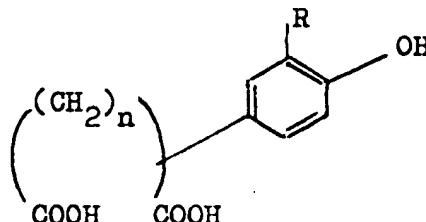
(VI)



(VI')

5 Die Diole der Formel V können durch Reduktion mit Hilfe eines Reduktionsmittels wie Al-Li-Hydrid in einem organischen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran oder Äther, von Ketosäuren der Formeln VI und VI' oder ihrer Ester, zweiwertigen Säuren oder Diester erhalten werden:

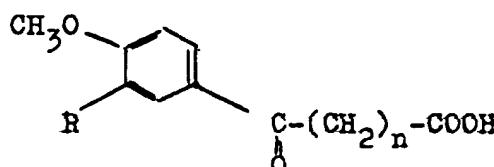
10



(VII)

Die Derivate der Säureketone der Formel VI können durch Entmethylierung mit Hilfe von Bromwasserstoffsäuren oder salzsaurem Piridin zu Derivaten der Formel dargestellt werden:

15



(VIII)

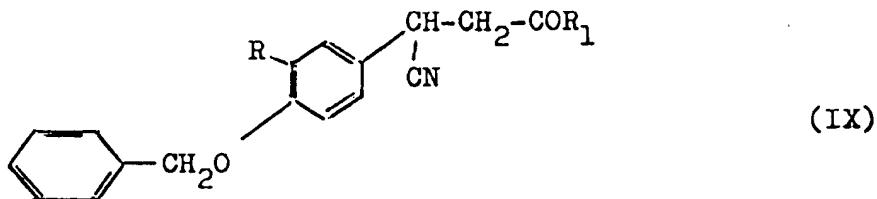
wobei sie selbst dargestellt werden durch die klassische Friedel-Craft-Reaktion zwischen einem geeignet substituierten Benzol und einem geeigneten Carbonyl-Substrat.

- 13 -

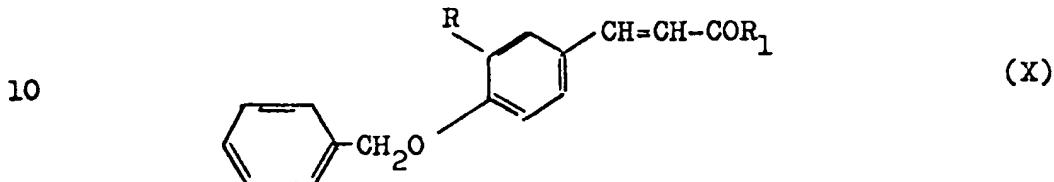
ierten Phenolkern und dem Anhydrid der Bernsteinsäure ( $n = 2$ ) oder dem Anhydrid der Glutarsäure ( $n = 3$ ).

Die Derivate der Ketosäuren der Formel VI' oder die zweiwertigen Säuren der Formel VII, bei denen  $n = 2$ ,

5 können durch Hydrolyse von Nitrilen der Formel erhalten werden:



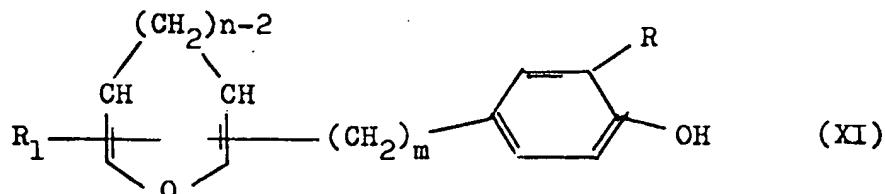
wobei sie selbst durch Addition von Alkalizyanid an Äthylenderivate der Formel erhalten werden können:

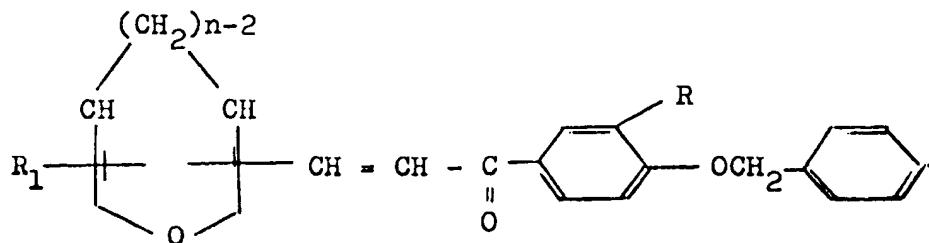


Die Freisetzung des Phenols kann erfolgen und erfolgt in bestimmten Fällen durch katalytische Hydrierung des Benzylphenols und einer Abspaltung des Benzols.

Die Phenole der Formel III können gleichfalls durch

15 katalytische Hydrierung des Phenols der Formel XI oder Benzylphenolen der Formel XII dargestellt werden:

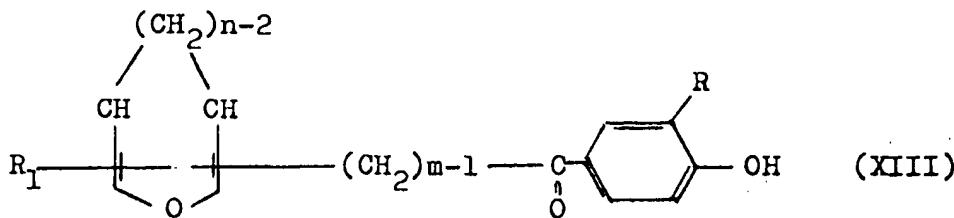


~~-9-~~  
~~-14-~~

(XII)

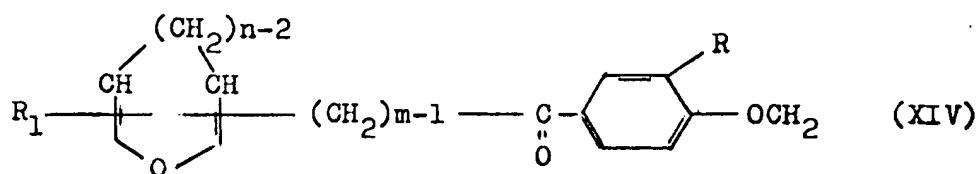
Die Phenole der Formel XI werden durch Reduktion in alkalischer Lösung durch Na- oder K-Borhydrat der Keto-Phenole der Formel erhalten:

5



Die Benzylphenole der Formel XII werden durch die klassische Kondensation zwischen einem Aldehyd und einem Acetophenon, das geeignet substituiert ist, in basischer Lösung dargestellt. Die Keto-Phenole der Formel XII werden entweder durch Demethylierung der Verbindungen der Formel XIV mit Hilfe von salzsäuren Piridin

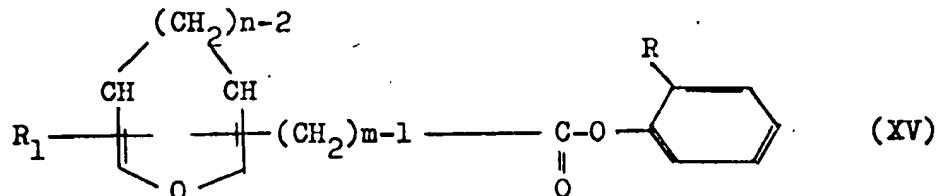
10



-9-

709884/1119

oder durch die klassische Reaktion nach Fries auf einem Ester der Formel



dargestellt.

5 In den Formeln XIII, XIV, XV ist  $m$  mindestens gleich 1.  
Die Verbindungen der Formel XIV selbst sind durch eine Friedel-Crafts-Reaktion auf Methoxybenzol, das entsprechend substituiert ist, hergestellt.

10 Die Einführung eines Substituenten  $R = \text{Allyl}$  kann durch die klassische Methode von Claisen auf das Phenol der Formel III, bei der der Wasserstoff durch Allyl über ein Allyl-Halogenid in basischer Lösung ersetzt wird, durchgeführt werden.

15 Die Einführung des Substituenten  $R = \text{COCH}_3$  kann durch die Methode nach Fries auf ein Phenol der Formel III erfolgen, bei der der Wasserstoff durch eine Acetyl-Gruppe ersetzt wird.

20 Da das ursprüngliche Phenol der Formel III kein Halogen enthält ( $R = \text{H}$ ), kann die Einführung eines Halogens durch ein Halogen oder durch N-halogensuccinimide in das Phenol erfolgen.

Die Erfindung wird durch folgende Beispiele, die nicht erschöpfend sind, erläutert.

Beispiel 1

(Hydroxy-4 chlor-3 benzoyl)-3 propionsäure

Formel VI, R = Cl, n = 2

Eine Lösung von 515 g (Methoxy-4 chlor-3 benzoyl)-3 propionsäure, hergestellt durch Friedel-Craft-Reaktion von Zuckersäureanhydrid auf Orthochloranisol, und 850 cm<sup>3</sup> einer 66 %igen Bromwasserstoffsäure in 850 cm<sup>3</sup> Essigsäure wird auf einem Refluxkühler 12 Std. gekocht. Das Reaktionsprodukt wird anschliessend gekühlt und die gebildeten Kristalle abgenutscht, sorgfältig mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält so 350 g (Hydroxy-4 chlor-3 benzoyl)-3 propionsäure in Form von Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 159 °C.

Beispiel 2

15 Formel IV, R<sub>1</sub> = H, R = Cl, n = 2, m = 0

Eine Lösung von 100 g (Hydroxy-4 chlor-3 benzoyl)-3 propionsäure, erhalten nach Beispiel 1, und 50 g Soda in Form von Pastillen in 200 cm<sup>3</sup> destilliertem Wasser und 500 cm<sup>3</sup> Methanol, gelöst, wird mit 50 g K-Borhydrid ver-  
20 setzt und 2 Std. auf einem Rückflusskühler gekocht. Das Reaktionsprodukt wird abgekühlt und mit Eis und Salzsäure versetzt und über Nacht stehen gelassen. Die gebildeten Kristalle werden abgenutscht, sorgfältig mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält so 85 g (hydroxy-4 chlor-3 phenyl)-5 butyrolaceton in Form von Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 142 bis 145 °C.

Beispiel 3

Formel III,  $R_1 = H$ ,  $R = Cl$ ,  $n = 2$ ,  $m = 0$

42,5 g (hydroxy-4 chlor-3 phenyl)-5 butyrolaceton, wie im Beispiel 2 erhalten, in Lösung von  $200\text{cm}^3$  Tetrahydrofuran werden tropfenweise einer Lösung von 7,6 g Al-Li-Hydrid in  $200\text{ cm}^3$  Hydrofuran zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend während 2 Std. gerührt. Nach dem Erkanten werden vorsichtig tropfenweise eine gesättigte, wässrige Natriumsulfatlösung zugesetzt. Wenn 10 das Doppelhydrid nicht mehr reagiert, giesst man auf Eis und Salzsäure aus, dann nimmt die organischen Produkte in Äther auf, wäscht mit Wasser und trocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers wird der verbliebene Rückstand, 36 g, über Silikagel filtriert; durch Behandlung mit 15 Dichlormethane erhält man 26 g (hydroxy-4 chlor-3 phenyl)-2 tetrahydrofuran in Form von weissen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von  $65^\circ\text{C}$ .

Beispiel 4

Formel II,  $R_1 = H$ ,  $R = C$ ,  $Y = \text{CHOH-CH}_2\text{-Cl}$ ,  $n = 2$ ,  $m = 0$

20 Man trägt bei  $95$  bis  $100^\circ\text{C}$  während 6 Std. eine Lösung von 10 g (hydroxy-4 chlor-3 phenyl)-2 tetrahydrofuran, das man nach Beispiel 3 erhalten hat, in  $30\text{ cm}^3$  Epichlorhydrin und 6 Tropfen Piperidin ein. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft, und es verbleibt ein öliger 25 Rückstand, das das gewünschte Produkt enthält, das in diesem Zustand für die weiteren Operationen verwendet wird.

Beispiel 5

Formel I,  $R_1 = H$ ,  $R = Cl$ ,  $R_2 = \text{Isopropyl}$ ,  $R_3 = H$ ,  $n = 2$ ,  
 $m = 0$

Man lässt während 12 Std. in einem verschlossenen Rohr  
 5 bei  $120^\circ\text{C}$  eine Lösung von 13,9 g [orthochlor p-(tetra-  
 hydrofuranyl-2')] phenoxy-1 chlor-3 propanol-2 (erhalten  
 nach Beispiel 4) und  $30 \text{ cm}^3$  Isopropylamin in  $30 \text{ cm}^3$  Meth-  
 anol einwirken. Das Reaktionsgemisch im Vakuum wird ein-  
 gedampft und in 10%iger Salzsäure aufgenommen.

10 Die neutralen Produkte werden 3-mal mit Äther extrahiert.

Die wässrige Phase wird auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt und mit einer  
 10%igen Sodalösung versetzt. Der Aminoalkohol wird mit  
 Chloroform extrahiert, das Extrakt mit Wasser gewaschen,  
 über Natriumcarbonat getrocknet und mit Aktivkohle ent-  
 15 färbt.

Nach der Filtration und Abdampfen des Lösungsmittels wird  
 der erhaltene Rückstand getrocknet und aus Isopropyläther  
 umkristallisiert. Man erhält schliesslich 6 g [o-chlor  
 p-(tetrahydrofuranyl-2')] phenoxy-1 isopropylamino-3  
 20 propanol-2 in Form von weissen Kristallen, die bei 68  
 bis  $69^\circ\text{C}$  schmelzen.

Beispiel 6(p-benzylloxyphenyl)-2 butandiol-1,4

Benzylderivate der Verbindungen der Formel V, wobei  $R_1 =$   
 25  $R = H$ ,  $n = 2$ .

Man fügt mit dem Spatel in kleinen Portionen 178 g (p-benzoilphenyl)-2 Bernsteinsäure zu einer Suspension von 40 g Al-Li-Hydrid in einem Liter Tetrahydrofuran unter gutem Rühren. Hierauf wird bei Raumtemperatur weitere 5 6 Std. lang gerührt. Man kühlt auf 0 °C ab und fügt vorsichtig eine gesättigte, wässrige Lösung von Natriumsulfat zu. Wenn das Al-Li-Hydrid nicht mehr reagiert, lässt man es trocknen. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft und in Petroläther aufgenommen. Die entstehenden Kristalle werden getrocknet. Man erhält schliesslich 96 g 10 (p-benzyloxyphenyl)-2 butandiol-1,4 in Form von weissen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 96 bis 98 °C.

Beispiel 7

(p-benzyloxyphenyl)-3 tetrahydrofuran

15 Benzylderivate der Verbindung der Formel III, wobei R<sub>1</sub> = R = H, n = 2

Man gibt am Rückflusskühler mit einem Wasserabscheider eine Lösung von 95 g (p-benzyloxyphenyl)-2 butandiol-1,4, erhalten nach Beispiel 6, und 20 g Peratoluolsulfat in 300 cm<sup>3</sup> Toluol und lässt 2 Std. kochen.

20 Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt mit Wasser, einer 5 %igen Sodalösung und schliesslich wiederum mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird die organische Phase vom Lösungsmittel durch Abdampfen getrennt und der verbleibende Rückstand, 75 g, über Silikagel filtriert und in Benzol gelöst. Man erhält so 59 g (p-benzyl-

oxyphenyl)-3 tetrahydrofuran in Form weisser Kristalle mit einem Schmelzpunkt unterhalb von 50 °C.

Beispiel 8

(p-hydroxyphenyl)-3 tetrahydrofuran

5 Formel III,  $R_1 = R = H$ ,  $n = 2$ ,  $m = 0$

Bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert man eine Lösung von 59 g (p-benzyloxyphenyl)-3 tetrahydrofuran, das man nach Beispiel 7 erhalten hat, in 300 cm<sup>3</sup> Methylcellosolv, die 4 g 5 %iges Pd/C enthält. Nach Absorption der theoretischen Menge Wasserstoff wird der Katalysator durch Filtration abgetrennt und das Wasser im Vakuum abdestilliert. Die erhaltenen Kristalle werden aus Toluol umkristallisiert. Man erhält so 22,4 g (p-hydroxyphenyl)-3-tetrahydrofuran in Form weisser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 97 bis 99 °C.

Beispiel 9

Formel III,  $R_1 = R = H$ ,  $Y - \begin{array}{c} \backslash \\ \text{CH} \\ / \end{array} - \text{CH}_2$ ,  $n = 2$ ,  $m = 0$

Man röhrt 24 Std. bei Raumtemperatur eine Lösung von 9 g (p-hydroxyphenyl)-3 tetrahydrofuran, erhalten nach Beispiel 8, 3,7 g Ätzkalk in 40 cm<sup>3</sup> Wasser und 10 cm<sup>3</sup> Epichlorhydrin in 250 cm<sup>3</sup> Äthanol. Das Reaktionsgemisch wird dann im Vakuum eingedampft und in Chloroform aufgenommen, mit Wasser gewaschen, dann mit einer 5 %igen Lösung von Soda und anschliessend wieder mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung der Chloroform-Phase und Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 11,9 g [p-(tetrahydrofuryl-3')] phe-

oxy-3 epoxy-1,2-propan in Form eines Öles, das man in diesem Zustand weiterverarbeitet.

Beispiel 10

Formel I,  $R_1 = R = H$ ,  $R_2 = \text{Isopropyl}$ ,  $R_3 = H$ ,  $n = 2$ ,  $m = 0$

5 Man lässt während 7 Std. in einem geschlossenen Rohr eine Lösung von 11,9 g  $[(p\text{-tetrahydrofuran-3'})]$  phenoxy-3 epoxy-1,2-propan, erhalten nach Beispiel 9, und 30  $\text{cm}^3$  Isopropylamin in 40  $\text{cm}^3$  Isopropanol einwirken.

Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft und in

10 10 %iger Salzsäure aufgenommen. Die neutralisierten Produkte werden 3-mal mit Äther extrahiert. Die wässrige Phase wird schliesslich auf 0 °C abgekühlt und in der Kälte mit einer 10 %igen Sodalösung versetzt. Der Amino-alkohol wird mit Chloroform extrahiert, mit Wasser gewaschen, über Na-Carbonat getrocknet und mit Aktivkohle entfärbt. Nach der Filtration und Abdampfen des Lösungsmittels wird der erhaltene, ölige Rückstand kristallin erhalten und zwar durch Anreiben in einer Mischung von Pentan/Äther. Durch Umkristallisieren der erhaltenen

15 Kristalle in Cyclohexan erhält man 7 g  $[(p\text{-tetrahydrofuran-3'})]$  phenoxy-1 isopropyl-amino-3 propanol-2 in Form von weissen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 48 bis 49 °C.

20

Beispiel 11

25 Formel II,  $R_1 = H$ ,  $R = \text{Cl}$ ,  $Y = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-$



~~-18-~~  
~~22~~

Man verfährt in derselben Weise wie bei Beispiel 9, nur unter Verwendung 29 g [hydroxy-4' chlor-3' phenyl]-2 tetrahydrofuran, das man nach Beispiel 3 erhalten hat. Man gewinnt 35 g [o-chlor p-(tetrahydrofuran-yl-2')] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan in Form eines Öls, das man in dieser Form weiterverarbeitet.

Beispiel 12

Chlorhydrat des [o-chlor p-(tetrahydrofuran-yl-2')]  
phenoxy-1 t-butylamino-3 propanols-2

10 Formel I,  $R_1 = H$ ,  $R = Cl$ ,  $R_2 = t\text{-Butyl}$ ,  $R_3 = H$ ,  $n = 2$ ,  $m = 0$

Man lässt in einem geschlossenen Rohr durch 7 Std. bei 120 bis 130 °C eine Lösung von 12 g [o-chlor p-(tetrahydrofuran-yl-2')] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, erhalten nach Beispiel 11, auf 30 cm<sup>3</sup> t-Butylamin in 40 cm<sup>2</sup> Isopropanol einwirken.

Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft, in 10 %iger Salzsäure aufgenommen, so dass man ein pH im sauren Bereich erreicht, und die neutralen Produkte werden mit Äther 3-mal extrahiert. Das Chlorhydrat wird schliesslich aus der Mutterlauge durch 3-fache Extraktion mit Chloroform erhalten.

Die Chloroformphase wird über Na-Sulfat getrocknet und das Chloroform im Vakuum abgedampft. Der verbleibende Rückstand wird in Äther aufgenommen und die gebildeten Kristalle getrocknet. Nach der Umkristallisation aus Aceton

erhält man 6,5 g des Chlorhydrates des [o-chlor p-(tetrahydrofuran-2')] phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2 in Form von weissen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 147 bis 148 °C.

5 Beispiel 13

Chlorhydrat des [o-chlor p-(tetrahydrofuran-2')] phenoxy-1-(dimethoxy-3',4' phenyl) äthylamino-3 propanol-2

Formel I,  $R_1 = H$ ,  $R = Cl$ ,  $R_2 = \text{CH}_3O-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,

10  $R_3 = H$ ,  $n = 2$ ,  $m = 0$ .

Man verfährt wie nach Beispiel 12, nur geht von 12 g [o-chlor-p(tetrahydrofuran-2')] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan aus, das man nach Beispiel 11 erhalten hat und 10 g Homoveratrylamin. Man erhält 8 g Chlorhydrat des [o-chlor 15 p-(tetrahydrofuran-2')] phenoxy-1-(dimethoxy-3',4' phenyl) äthylamino-3 propanol-2 in Form weisser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 130 - 133 °C.

Beispiel 14

(p-hydroxyphenyl)-2 tetrahydrofuran

20 Formel III,  $R_1 = R = H$ ,  $n = 2$ ,  $m = 0$

Eine Lösung 216 g des Äthylesters der p-hydroxybenzoyl-3 propionsäure in einem Leiter Tetrahydrofuran wird tropfenweise einer Suspension von 55 g Al-Li-Hydrid in einem Liter Tetrahydrofuran zugesetzt; man lässt die exotherme 25 Reaktion ablaufen und kontrolliert sie durch die Tropfenfolge. Die Zugabe dauert 1 Std. 30 Min., röhrt dann 3

Std. weiter und lässt über Nacht stehen. Nach Abkühlung des Reaktionsgemisches fügt man ein wenig Äthylacetat hinzu, dann mit Vorsicht eine gesättigte Lösung von Na-Sulfat. Wenn das Hydrid nicht mehr reagiert, giesst 5 man über Eis und Salzsäure. Man extrahiert die organischen Substanzen mit Methylenchlorid, trocknet den Auszug und dampft ab. Nach der Umkristallisation des erhaltenen Rückstandes aus Toluol erhält man 120 g (p-hydroxyphenyl)-2 tetrahydrofuran in Form weisser Kristalle mit 10 einem Schmelzpunkt von 110 °C.

Beispiel 15

[p-(tetrahydrofuranyl-2')]phenoxy-3 epoxy-1,2 propan

Formel II,  $R_1 = R = H$ ,  $Y = -\text{CH} - \text{CH}_2$ ,  $n = 2$ ,  $m = 0$

15 Man verfährt wie im Beispiel 9, nur dass man 12 g (p-hydroxyphenyl)-2 tetrahydrofuran verwendet, das man nach Beispiel 14 erhalten hat. Man erhält 16 g [p-(tetrahydrofuranyl-2')]phenoxy-3 epoxy-1,2-propan in Form eines Öles, das man in diesem Zustand für derauffolgende Schritte verwenden kann.

Beispiel 16

[p-(tetrahydrofuranyl-2')]phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2

Formel I,  $R_1 = R = H$ ,  $R_2 = \text{Isopropyl}$ ,  $R_3 = H$ ,  $n = 2$ ,  $m = 0$

25 Man verfährt wie nach Beispiel 5, nur verwendet man 14 g [p-(tetrahydrofuranyl-2')]phenoxy-3 epoxy-1,2 propan,

das man nach Beispiel 15 erhalten hat. Man erhält nach dem Umkristallisieren aus Petroläther 10 g [ $p$ -(tetrahydrofuranyl-2')] phenoxy-1 isopropyl-amino-3 propanol-2 in Form von weissen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 57 - 58 °C. Um aus dieser Base das Chlorhydrat zu gewinnen, löst man sie in Aceton und neutralisiert durch Zugabe von Salzsäureäther. Die gebildeten Kristalle werden getrocknet und mit Äther gewaschen. Man erhält so das Chlorhydrat in Form von Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 112 - 115 °C.

Beispiel 17

[ $p$ -(tetrahydrofuranyl-2')] phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2

Formel I,  $R_1 = R = H$ ,  $R_2 = t$ -Butyl,  $R_3 = H$ ,  $n = 2$ ,  $m = 0$   
 15 Man verfährt nach Beispiel 5, nur verwendet man 16 g [ $p$ -(tetrahydrofuranyl-2')] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, das man nach Beispiel 15 erhalten hat und 30 cm<sup>3</sup>  $t$ -Butylamin. Man erhält nach dem Umkristallisieren aus einer Mischung von Petroläther/Äther 12 g [ $p$ -(tetrahydrofuranyl-2')] phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2 in Form von weissen Kristallen mit dem Schmelzpunkt 69 - 71 °C.

Beispiel 18

(Hydroxy-4 allyl-3 phenyl)-2 tetrahydrofuran

Formel III,  $R_1 = H$ ,  $R = Allyl$ ,  $n = 2$ ,  $m = 0$   
 25 Man metallisiert 49,2 g ( $p$ -hydroxyphenyl)-2 tetrahydrofuran, das man nach Beispiel 14 erhalten hat, mit Na-Methylate, das man erhält, indem man von 7,6 g Natrium

709884/1119

in 300 cm<sup>3</sup> Methanol ausgeht. Zu dieser Lösung fügt man 43,5 g Allylbromid hinzu und kocht 3 Std. am Rückfluss. Das Reaktionsgemisch im Vakuum wird im Vakuum eingeengt, mit Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Man 5 wäscht das Extrakt mit einer 5 %igen Sodalösung, dann mit Wasser und trocknet über Na-Sulfat. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhält man einen Rückstand (57 g), den man in 300 cm<sup>3</sup> Diphenyloxyd löst und die Lösung am Rückflusskühler 1 Std. 30 Min. kocht. Das 10 Reaktionsgemisch wird abgekühlt und das Phenol mit einer 10 %igen K-Sulfatlösung extrahiert. Die alkalische Phase wird mit Äther extrahiert und in der Kälte mit einer 10 %igen Salzsäure versetzt. Das Phenol wird schliesslich mit Chloroform extrahiert, das Extrakt mit Wasser 15 gewaschen und über Na-Sulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibt ein Rückstand von 46 g, der über Silicagel filtriert wird. Man erhält so 36 g (hydroxy-4 allyl-3 phenyl)-2 tetrahydrofuran in Form eines farblosen Öls.

20 Beispiel 19

[o-allyl p-(tetrahydrofuran-2') phenoxy-3 epoxy-1,2 propan

Formel II, R<sub>1</sub> = H, R = Allyl, Y =  $\text{---CH} \begin{cases} \text{---CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{cases}$ , n = 2, m = 0

25 Man verfährt nach Beispiel 9, nur verwendet man 24 g (hydroxy-4-allyl-3 phenyl)-2 tetrahydrofuran, erhalten

nach Beispiel 18. Man erhält 28 g [ $\text{o-allyl p-(tetrahydrofuran-2')]$  phenoxy-3 epoxy-1,2 propan in Form eines Öls, das man in der anfallenden Form verwendet.

Beispiel 20

5 [ $\text{o-allyl p-(tetrahydrofuran-2')}$ ] phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2 chlorhydrat

Formel I,  $R_1 = H$ ,  $R = \text{Allyl}$ ,  $R_2 = \text{Isopropyl}$ ,  $R_3 = H$ ,  $n = 2$ ,  $m = 0$

Man verfährt wie im Beispiel 12 angegeben, nur verwendet 10 man 14 g [ $\text{o-allyl p-(tetrahydrofuran-2')}$ ] phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2, erhalten nach Beispiel 19, sowie 30 cm<sup>3</sup> Isopropylamin. Man erhält nach der Umkristallisation aus Äthylacetat 9,1 g [ $\text{o-allyl p-(tetrahydrofuran-2')}$ ] phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2 hydrochlorid in Form von weissen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 102 bis 104 °C.

Beispiel 21

[ $\text{o-allyl p-(tetrahydrofuran-2')}$ ] phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2 chlorhydrat

20 Formel I,  $R_1 = H$ ,  $R = \text{Allyl}$ ,  $R_2 = \text{t-Butyl}$ ,  $R_3 = H$ ,  $n = 2$ ,  $m = 0$

Man verfährt nach Beispiel 12, nur verwendet man 14 g [ $\text{o-allyl p-(tetrahydrofuran-2')}$ ] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, das man nach Beispiel 19 erhalten hat, und 30 cm<sup>3</sup> t-Butylamin. Man erhält nach der Umkristallisierung aus einem Gemisch Aceton/Äther 10,8 g [ $\text{o-allyl p-(tetrahydrofuran-2')}$ ] phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol chlorhydrat

**709884/1119**

in Form weisser Kristalle vom Schmelzpunkt 103 - 105 °C.

Beispiel 22

(Hydroxy-4 brom-3 phenyl)-2 tetrahydrofuran

Formel III,  $R_1 = H$ ,  $R = Br$ ,  $n = 2$ ,  $m = 0$

5 Zu einer Lösung von 31 g (p-hydroxyphenyl)-2 tetrahydrofuran, erhalten nach Beispiel 14, in 100 cm<sup>3</sup> Dimethylformamid fügt man tropfenweise unter Kühlung eines Wasser/Eis-Gemisches eine Lösung von 33 g N-Brombernsteinsäureimid in 100 cm<sup>3</sup> Dimethylformamid hinzu. Man lässt auf  
10 Raumtemperatur abkühlen und röhrt während 5 Std.

Nachdem man über Nacht stehen gelassen hat, gibt man Wasser hinzu und extrahiert die organischen Substanzen mit Äther. Aus der ätherischen Lösung extrahiert man das Phenol mit einer wässrigen Sodalösung von 10 %. Die alkalische Phase wird mit 10 %iger Salzsäure angesäuert und das Phenol mit Äther extrahiert, mit Wasser gewaschen und über Na-Sulfat getrocknet. Nach der Abdampfung des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Pentan kristallisiert. Nach dem Umkristallisieren aus einem Gemisch Heptan/Äther erhält man 34 g (hydroxy-4 brom-3 phenyl)-2 tetrahydrofuran in Form weisser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 67 - 69 °C.

Beispiel 23

[o-brom p-(tetrahydrofuryl-2')] phenoxy-3 epoxy-1,2

25 propan

Formel II,  $R_1 = H$ ,  $R = Br$ ,  $Y = -CH - \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} CH_2$ ,  $n = 2$ ,  $m = 0$

700884/1118

Man verfährt wie im Beispiel 9, nur verwendet man 12 g (hydroxy-4 brom-3 phenyl)-2 tetrahydrofuran, erhalten nach Beispiel 22. Man erhält 14,5 g [ $\text{o}$ -brom p-(tetrahydrofuran-2')] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan in der Form eines Öles, das man in der anfallenden Form weiterverwendet.

Beispiel 24

[ $\text{o}$ -brom p-(tetrahydrofuran-2')] phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2

10 Formel I,  $R_1 = H$ ,  $R = Br$ ,  $R_2 = \text{Isopropyl}$ ,  $R_3 = H$ ,  $n = 2$ ,  $m = 0$

Man verfährt nach Beispiel 5, nur verwendet man 8 g [ $\text{o}$ -brom p-(tetrahydrofuran-2')] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, das man nach Beispiel 23 erhalten hat, und 20  $\text{cm}^3$  Isopropylamin. Man erhält man der Umkristallisierung aus Isopropyläther 5,3 g [ $\text{o}$ -Brom p-(tetrahydrofuran-2')] phenoxy-1 propanol-2 in Form weisser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 75 bis 77  $^{\circ}\text{C}$ .

Beispiel 25

20 [ $\text{o}$ -Brom p-(tetrahydrofuran-2')] phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2 chlorhydrat

Formel I,  $R_1 = H$ ,  $R = Br$ ,  $R_2 = \text{t-Butyl}$ ,  $R_3 = H$ ,  $n = 2$ ,  $m = 0$

Man verfährt nach Beispiel 12, nur verwendet man 14,5 g 25  $\text{o}$ -Brom p-(tetrahydrofuran-2') phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, das man nach Beispiel 23 erhalten hat, und 30  $\text{cm}^3$

-34-  
30

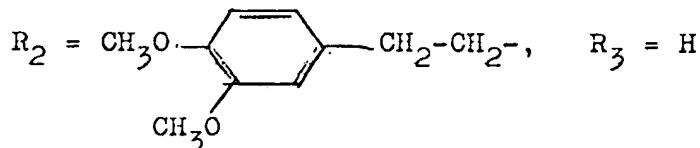
t-Butylamin. Man erhält nach dem Umkristallisieren aus einer Mischung Aceton/Äther 12 g [ $\text{o}$ -Brom p-(tetrahydrofuran-2') phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2 in Form von weissen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 5 142-144 °C.

Beispiel 26

[ $\text{o}$ -Brom p-(tetrahydrofuran-2') phenoxy-1 (dimethoxy-3',4' phenyl) ethylamino-3 propanol-2 chlorhydrat

Formel I,  $R_1 = H$ ,  $R = Br$ ,  $n = 2$ ,  $m = 0$

10



Man verfährt wie bei Beispiel 12, nur verwendet man 14 g [ $\text{o}$ -Brom p-(tetrahydrofuran-2') phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, erhalten nach Beispiel 23, und 10 g Homoveratrylamin. Man erhält nach dem Umkristallisieren aus Aceton/15 Äther 6,2 g [ $\text{o}$ -Brom p-(tetrahydrofuran-2') phenoxy-1 (dimethoxy-3',4' phenyl) äthylamino-3 propanol-2 chlorhydrat in Form weisser Kristalle vom Schmelzpunkt 116 bis 120 °C.

Beispiel 27

20 [ $\text{o}$ -Brom p-(tetrahydrofuran-2') phenoxy-1 (3-phenyl) isopropylamino-3 propanol-2 chlorhydrat

Formel I,  $R_1 = H$ ,  $R = Br$ ,  $n = 2$ ,  $m = 0$ ,  $R_3 = H$



709884/1119

-25-

Man verfährt nach Beispiel 12, nur verwendet man 13 g [ $\text{o-Brom p-(tetrahydrofuran-2') phenoxy-3 epoxy-1,2 propen}$ , erhalten nach Beispiel 23, und 6,5 g Amphetamin. Man erhält nach dem Umkristallisieren aus einer Mischung 5 Aceton/Äther 2,9 g [ $\text{o-Brom p-(tetrahydrofuran-2') phenoxy-1 (\beta-phenyl)isopropylamino-3 propanol-2 chlorhydrat}$  in Form weisser Kristalle mit dem Schmelzpunkt 132 bis 138 °C.

Beispiel 28

10 (Hydroxy-4 allyl-3 phenyl)-3 tetrahydrofuran

Formel III,  $R_1 = H$ ,  $R = \text{Allyl}$ ,  $n = 2$ ,  $m = 0$

Man verfährt wie in Beispiel 18, nur verwendet man 11,4 g (p-hydroxyphenyl)-3 tetrahydrofuran, das man nach Beispiel 8 erhalten hat. Man erhält 8 g (hydroxy-4 allyl-3 phenyl)-3 tetrahydrofuran in Form weisser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 50 bis 52 °C. 15

Beispiel 29

[o-allyl p-(tetrahydrofuran-3') phenoxy-3 epoxy-1,2 propan]

20 Formel II,  $R_1 = H$ ,  $R = \text{Allyl}$ ,  $Y = -\text{CH} - \text{CH}_2$ ,  $n = 2$ ,  $m = 0$

Man verfährt nach Beispiel 19, nur verwendet man 8 g (hydroxy-4 allyl-3 phenyl)-3 tetrahydronuran, erhalten nach Beispiel 28. Man erhält 9 g [ $\text{o-allyl p-(tetrahydrofuran-3') phenoxy-3 epoxy-1,2 propan}$  in Form eines Öls, 25 das in der anfallenden Form weiterverwendet wird.

-26-

### Beispiel 30

[o-allyl n-(tetrahydrofuran-3')]phenoxy-1 isopropyl-amino-3 propanol-2 chlorhydrat

Formel I,  $R_1 = H$ ,  $R = Allyl$ ,  $R_2 = Isopropyl$ ,  $R_3 = H$ ,

$$5 \quad n = 2, \quad m = 0$$

Man verfährt nach Beispiel 12, nur verwendet man 9 g.

[o-allyl p-(tetrahydrofuran-3')] phenoxy-3 epoxy-1,2

propan, erhalten nach Beispiel 29, und  $30 \text{ cm}^3$  Isopropy-

amin. Man erhält nach dem Umkristallisieren aus Äthyl-  
10 acetat 4,5 g [*o*-allyl *p*-(tetrahydrofuran-3')]-phenoxy-1

1-isopropylamino-3 propanol-2 chlorhydrat in Form weisser

Kristalle mit Schmelzpunkt 91 - 93 °C.

### Beispiel 31

(Benzylxy-4 methoxy-3 phenyl)-2 butandiol-1,4

15 Benzyllderivat wie Formel V, wo  $R_1 = H$ ,  $R = OCH_3$ ,  $n = 2$

Man verfährt nach Beispiel 6, nur verwendet man 144 g

(Benzylxy-4 methoxy-3 phenyl)-2 Bernsteinsäure. Man erhält 105 g (Benzylxy-4 methoxy-3 phenyl)-2 butandiol-1,4 in Form eines dicken Öles, das so weiterverarbeitet

20 wird.

### Beispiel 32

(Benzyl oxy-4 methoxy-3 phenyl)-3 tetrahydrofuran

Benzyllderivat wie Formel III,  $R_1 = H$ ,  $R = OCH_3$ ,  $n = 2$   
 $m = O$

25 Man verfährt wie nach Beispiel 7, nur unter Verwendung von 105 g (Benzylxy-4 methoxy-3 phenyl)-2 butandiol-1,4, das man nach Beispiel 31 erhalten hat. Man erhält 83 g

709884/1119

(Benzylxy-4 methoxy-3 phenyl)-2 butandiol-1,4, erhalten nach Beispiel 31. Man gewinnt 33 g (Benzylxy-4 methoxy-3 phenyl)-3 tetrahydrofuran in Form eines Öles, das man in der anfallenden Form weiterverarbeitet.

5 Beispiel 33

(Hydroxy-4 methoxy-3 phenyl)-3 tetrahydrofuran

Formel III,  $R_1 = H$ ,  $R = OCH_3$ ,  $n = 2$ ,  $m = 0$

Man verfährt nach Beispiel 8, nur verwendet man 83 g (Benzylxy-4 methoxy-3 phenyl)-3 tetrahydrofuran, das man nach Beispiel 32 erhalten hat. Man erhält nach der Filtration über Silicagel und Aufnahme in Methylenechlorid 31 g (Hydroxy-4 methoxy-3 phenyl)-3 tetrahydrofuran in Form wiesser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 65 - 68 °C.

Beispiel 34

15 [o-methoxy p-(tetrahydrofuran-3')] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan

Formel II,  $R_1 = H$ ,  $R = OCH_3$ ,  $Y = -CH_2 - \begin{array}{c} \backslash \\ \backslash \\ O \end{array} - CH_2$ ,  $n = 2$ ,  $m = 0$

Man verfährt nach Beispiel 9, nur verwendet man 19,7 g (Hydroxy-4 methoxy-3 phenyl)-3 tetrahydrofuran, erhalten nach Beispiel 33. Man erhält 25 g [o-methoxy p-(tetrahydrofuran-3')] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan in Form eines Öles, das man in der anfallenden Form weiterverarbeitet.

Beispiel 35

25 [o-methoxy p-(tetrahydrofuran-3')] phenoxy-1 isopropyl-amino-3 propanol-2

Formel I,  $R_1 = H$ ,  $R = OCH_3$ ,  $R_2 = \text{Isopropyl}$ ,  $R_3 = H$ ,  $n = 2$ ,  $m = 0$

Man verfährt nach Beispiel 5, nur verwendet man 10 g  $[\text{o-methoxy p-(tetrahydrofuran-3')}]$  phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, erhalten nach Beispiel 34, und  $30 \text{ cm}^3$  Isopropylamin. Man erhält nach dem Umkristallisieren aus Isopropyläther 3,5 g  $[\text{o-methoxy p-(tetrahydrofuran-3')}]$  phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2 in Form weisser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 53 - 54 °C.

5 Beispiel 36  
 10  $[\text{o-methoxy-p-(tetrahydrofuran-3')}]$  phenoxy-1 t-butyl-3 amino-3 propanol-2 chlorhydrat  
 Formel I,  $R_1 = H$ ,  $R = \text{OCH}_3$ ,  $R_2 = t\text{-Butyl}$ ,  $R_3 = H$ ,  $n = 2$ ,  $m = 0$

Man verfährt nach Beispiel 12, nur verwendet man 10 g  $[\text{o-methoxy p-(tetrahydrofuran-3')}]$  phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, erhalten nach Beispiel 34, und  $30 \text{ cm}^3$  t-Butylamin. Man erhält nach dem Umkristallisieren aus Äthylacetat 4,3 g  $[\text{o-methoxy p-(tetrahydrofuran-3')}]$  phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2 chlorhydrat in Form von weissen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 99 bis 101 °C.

20 Beispiel 37  
(p-benzylxyphenyl)-3 cyano-3 cyclonpropyl-1 propanon-1  
 Formel IX,  $R = H$ ,  $R_1 = \text{Cyclopropyl}$   
 Man löst durch Erwärmen mit einem Rückflusskühler 97,5 g (p-benzylxyphenyl)-3 cyclopropyl-1 propen-2 on-1, das man durch Kondensation nach Claisen aus p-benzylxybenzaldehyd und Methylcyclopropylketon erhalten hat, in 1,2 l

Methanol und 120 cm<sup>3</sup> Äthylacetat. Zu dieser Lösung gibt man tropfenweise rasch eine Lösung von 60 g Na-Cyanat in 120 cm<sup>3</sup> Wasser. Hierach kocht man 5 Std. am Rückfluss und engt auf die Hälfte ein. Man kühlt ab und 5 fügt unter gutem Rühren langsam 500 cm<sup>3</sup> Wasser hinzu. Die erhaltenen Kristalle werden getrocknet, sorgsam mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält somit 90 g (p-benzyloxyphenyl)-3 cyan-3 cyclopropyl-1 propanon-1 in Form von beigen Kristallen mit einem Schmelz- 10 punkt von 85 bis 86 °C.

Beispiel 38

(n-benzyloxyphenyl)-3 carboxy-3 cyclopropyl-1 propanon-1

Formel VI', R = H, R<sub>1</sub> = Cyclopropyl

Man kocht am Rückflusskühler während 24 Std. eine Lösung von 85 g (p-benzyloxyphenyl)-3 cyan-3 cyclopropyl-1 propanon-1, erhalten nach Beispiel 37, mit Soda in 750 cm<sup>3</sup> Wasser und 750 cm<sup>3</sup> Äthanol.

Das Reaktionsprodukt wird gekühlt, auf 2 l Eiswasser gegossen und 3-mal mit Äther extrahiert. Die Mutterlauge 20 wird in der Kälte mit 10 %iger Salzsäure angesäuert und 3-mal mit Äther extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und über Na-Sulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers erhält man 75,4 g (p-benzyloxyphenyl)-3 carboxy-3 cyclopropyl-1 propanon-1 in Form weisser 25 Kristalle, die bei 96 °C schmelzen.

709884/1119

Beispiel 39(p-benzyloxyphenyl)-3 cyclopropyl-1 butandiol-1,4

Ein Benzylderivat der Formel V, wobei R = H, R<sub>1</sub> = Cyclopropyl, n = 2.

5 Man verfährt nach Beispiel 6, nur geht man von 48,6 g (p-benzyloxyphenyl)-3 carboxy-3 cyclopropyl-1 propanon-1 aus, das man nach Beispiel 38 erhalten hat. Man erhält 38 g (p-benzyloxyphenyl)-3 cyclopropyl-1 butandiol-1,4 in Form weisser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von

10 125 °C.

Beispiel 40(p-benzyloxyphenyl)-4 cyclopropyl-2 tetrahydrofuran

Benzylderivat von Formel III, wobei R<sub>1</sub> = Cyclopropyl, R = H, n = 2, m = 0

15 Man verfährt nach Beispiel 7, nur verwendet man 38 g (p-benzyloxyphenyl)-3 cyclopropyl-1 butandiol-1,4, erhalten nach Beispiel 39. Man gewinnt 29 g (p-benzyloxyphenyl)-4 cyclopropyl-2 tetrahydrofuran in Form eines Öles.

Beispiel 41(p-hydroxyphenyl)-4 cyclopropyl-2 tetrahydrofuran

Formel III, R<sub>1</sub> = Cyclopropyl, R = H, n = 2, m = 0

Man verfährt nach Beispiel 8, nur verwendet man 29 g

(p-benzyloxyphenyl)-4 cyclopropyl-2 tetrahydrofuran, erhalten nach dem Beispiel 40. Man erhält 19 g (p-hydroxyphenyl)-4 cyclopropyl-2 tetrahydrofuran in Form weisser

25 Kristalle, die bei 79 - 80 °C schmelzen.

Beispiel 42

p-(cyclopropyl-2' tetrahydrofuran-4') phenoxy-1 chlor-3 propanol-2

Formel II,  $R_1$  = Cyclopropyl,  $R$  = H,  $Y$  =  $\text{CHOCH}_2\text{Cl}$ ,  $n$  = 2,

5  $m$  = 0

Man erhitzt während 7 Std. auf 95 - 100 °C eine Mischung von 16,2 g (p-hydroxyphenyl)-4 cyclopropyl-2 tetrahydrofuran, erhalten nach Beispiel 41, mit 75 cm<sup>3</sup> Epichlorhydrin und 6 Tropfen Piperidin. Das Reaktionsprodukt wird 10 in Vakuum eingedampft und der Rückstand in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wird in der Kälte mit 50 cm<sup>3</sup> 5 %iger Salzsäure, anschliessend 3-mal mit 500 cm<sup>3</sup> Wasser gewaschen, dann getrocknet und der Äther im Vakuum abgedampft. Man gewinnt so 22 g p-(cyclopropyl)-2' tetrahydrofuran-4') phenoxy-1 chlor-3 propanol-2 in Form eines 15 ölichen Rückstandes, der in der anfallenden Form weiterverwendet wird.

Beispiel 43

p-(cyclopropyl-2' tetrahydrofuran-4') phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2 chlorhydrat

Formel I,  $R_1$  = Cyclopropyl,  $R$  = H,  $R_2$  = Isopropyl,  $R_3$  = H,  $n$  = 2,  $m$  = 0

Man verfährt nach Beispiel 12, nur verwendet man 11 g p-(cyclopropyl-2' tetrahydrofuran-4') phenoxy-1 chlor-3 25 propanol-2, erhalten nach Beispiel 42, und 40 cm<sup>3</sup> Isopropylamin. Man erhält nach dem Umkristallisieren aus einer Mischung Aceton/Äther 8,3 g p-(cyclopropyl-2' tetrahy-

drofuran-4') phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2 chlorhydrat in Form von weissen Kristallen, die bei 100°C schmelzen.

Beispiel 44

5 p-(cyclopropyl-2' tetrahydrofuran-4') phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2

Formel I,  $R_1$  = Cyclopropyl,  $R$  = H,  $R_2$  = t-Butyl,  $R_3$  = H,  $n$  = 2,  $m$  = 0

Man verfährt nach Beispiel 12, nur verwendet man 11 g

10 p-(cyclopropyl-2' tetrahydrofuran-4') phenoxy-1 chlor-3 propanol-2, erhalten nach Beispiel 42, und 40 cm<sup>3</sup> t-Butylamin. Man erhält nach dem Umkristallisieren aus einer Mischung Aceton/Äther 9,7 g p-(cyclopropyl-2' tetrahydrofuran-4') phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2 in

15 Form von weissen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 135 °C.

Beispiel 45

(Hydroxy-4 brom-3 phenyl)-3 tetrahydrofuran

Formel III,  $R_1$  = H,  $R$  = Br,  $n$  = 2,  $m$  = 0

20 Man verfährt nach Beispiel 22, nur verwendet man 18,3 g (p-hydroxyphenyl)-3 tetrahydrofuran, erhalten nach Beispiel 8. Nach der Filtration über Silicagel und Lösung in Methylenchlorid erhält man 18 g (hydroxy-4 brom-3 phenyl)-3 tetrahydrofuran in Form eines farblosen Öls.

25 Beispiel 46

[o-Brom p-(tetrahydrofuran-3') phenoxy-3 epoxy-1,2 propan

Formel II,  $R_1 = H$ ,  $R = Br$ ,  $Y = -\text{CH} - \text{CH}_2$ ,  $n = 2$ ,  $m = 0$

Man verfährt nach Beispiel 9, nur verwendet man 18 g (Hydroxy-4 brom-3 phenyl)-3 tetrahydrofuran, nach Beispiel 45 erhalten. Man erhält 21,5 g [ $\text{o}$ -Brom p-(tetrahydrofuran-3')] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan in Form eines Öles, das man in dieser anfallenden Form weiterverarbeitet.

Beispiel 47

10 [ $\text{o}$ -Brom p-(tetrahydrofuran-3')] phenoxy-1 isopropyl-amino-3 propanol-2 chlorhydrat

Formel I,  $R_1 = H$ ,  $R = Br$ ,  $R_2 = \text{Isopropyl}$ ,  $R_3 = H$ ,  $n = 2$ ,  $m = 0$

Man verfährt nach Beispiel 5, jedoch unter Verwendung von 11 g [ $\text{o}$ -Brom p-(tetrahydrofuran-3')] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, erhalten nach Beispiel 46, und  $30 \text{ cm}^3$  Isopropylamin. Man erhält das [ $\text{o}$ -Brom p-(tetrahydrofuran-3')] phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2. Um daraus das Chlorhydrat zu gewinnen, löst man es in Aceton und neutralisiert durch Zugabe von Salzsäureäther. 20 Die gebildeten Kristalle werden abgenutscht und mit Äther gewaschen. Man erhält so 7,2 g des Chlorhydrats in Form von weissen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 147 bis  $149^\circ\text{C}$ .

Beispiel 48

25 [ $\text{o}$ -Brom p-(tetrahydrofuran-3')] phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2 chlorhydrat

Formel I,  $R_1 = H$ ,  $R = Br$ ,  $R_2 = t\text{-Butyl}$ ,  $R_3 = H$ ,  $n = 2$ ,  $m = 0$

**709884/1119**

~~-34-~~  
40

Man verfährt nach Beispiel 12, nur verwendet man 10 g [o-Brom p-(tetrahydrofuran-yl-3')]phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, erhalten nach Beispiel 46, und 30 cm<sup>3</sup> t-Butylamin. Man erhält nach dem Umkristallisieren aus Isopropanol 5 8 g [o-Brom p-(tetrahydrofuran-yl-3')]phenoxy-1 t-butyl-amino-3 propanol in Form von weissen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 144 bis 147 °C.

Beispiel 49(p-hydroxybenzoyl)-4 Buttersäure

10 Formel VI, R = H, n = 3

Man verfährt nach Beispiel 1, geht jedoch von 85 g (p-methoxybenzoyl)-4 Buttersäure aus, hergestellt nach der Synthese von Friedel-Craft aus Glutarsäureanhydrid und Anisol. Man erhält 31 g (p-hydroxybenzoyl)-4 Buttersäure in Form 15 von Kristallen, die bei 190 - 195 °C schmelzen.

Beispiel 50Äthylester der (p-hydroxybenzoyl)-4 Buttersäure

Formel IV', R = H, n = 3

Man kocht am Rückflusskühler während 6 Std. eine Lösung 20 von 31 g (p-hydroxybenzoyl)-4 Buttersäure, erhalten nach Beispiel 49, in 250 cm<sup>3</sup> Äthanol, der 2 cm<sup>3</sup> konzentrierte Schwefelsäure enthält. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Methylenechlorid aufgenommen, mit Wasser gewaschen und über Na-Sulfat getrocknet. Nach 25 Abtreibung des Lösungsmittels kristallisiert der Rückstand und wird mit Pentan gewaschen. Man erhält schliesslich 30 g Äthylester der (p-hydroxybenzoyl)-4 Buttersäure in

**709884/1119**

Form von farblosen Kristallen, die bei 75 bis 78 °C schmelzen.

Beispiel 51

(p-hydroxyphenyl)-2 tetrahydropyran

5 Formel III,  $R_1 = R = H$ ,  $n = 3$ ,  $m = 0$

Man verfährt nach Beispiel 14, nur geht man von 30 g des Äthylesters der (p-hydroxybenzoyl)-4 Buttersäure aus, erhalten nach Beispiel 50. Man erhält nach der Filtration über Silicagel und der Aufnahme in einer Mischung von

10 Methylenchlorid/Äther 9/1 12 g (p-hydroxyphenyl)-2 tetrahydropyran als farblose Kristalle, die bei 81 bis 83 °C schmelzen.

Beispiel 52

[p-(tetrahydropyanyl-2')]phenoxy-3 epoxy-1,2 propan

15 Formel II,  $R_1 = R = H$ ,  $Y = -\text{CH} - \text{CH}_2$ ,  $n = 3$ ,  $m = 0$



Man verfährt nach Beispiel 9, nur verwendet man 11,5 g (p-hydroxyphenyl)-2 tetrahydropyran, erhalten nach Beispiel 51. Man erhält 14 g [p-(tetrahydropyanyl-2')]

20 phenoxy-3 epoxy-1,2 propan in Form eines Öles, das man in der vorliegenden Form verarbeitet.

Beispiel 53

[p-(tetrahydropyanyl-2')]phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2

25 Formel I,  $R_1 = R = H$ ,  $R_2 = \text{Isopropyl}$ ,  $R_3 = H$ ,  $n = 3$ ,  $m = 0$

Man verfährt nach Beispiel 5, doch unter Verwendung von 14 g

[p-(tetrahydropyrannyl-2')] phenoxy-3, epoxy-1,2 propan, erhalten nach Beispiel 52, und 30 cm<sup>3</sup> Isopropylamin.

Man erhält nach dem Umkristallisieren aus Pentan 10,7 g

[p-(tetrahydropyrannyl-2')] phenoxy-1 isopropylamino-3

5 propanol in Form von farblosen Kristallen, die bei 67 bis 68 °C schmelzen.

Beispiel 54

(p-Hydroxyphenyl)-2 methyl-4 tetrahydrofuran

Formel III, R = H, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, n = 2, m = 0

10 Man gibt zu einer Lösung von 26,5 g Äthylester der p-hydroxybenzoyl-3 methyl-2 Propionsäure in 110 cm<sup>3</sup> Tetrahydrofuran tropfenweise eine Suspension Al-Li-Hydrid, 6,3 g, 110 cm<sup>3</sup> Tetrahydrofuran, und kontrolliert die exotherme Reaktion durch die Zugabe. Die Operation dauert 1 Std. 30 Min.; man röhrt 3 Std. weiter und lässt über Nacht stehen. Nach dem Abkühlen fügt man zu dem Reaktionsgemisch ein wenig Äthylacetat und mit Vorsicht eine wässrige, gesättigte Lösung von Na-Sulfat. Wenn das Hydrid nicht mehr reagiert, giesst man über Eis und Salzsäure, extrahiert die organischen Produkte in Methylenchlorid, trocknet den Extrakt und verdampft das Lösungsmittel. Der verbleibende Rückstand (19 g) wird über Silicagel filtriert, und zwar nach Verdünnung mit Dichlormethane. Man erhält so 9 g (p-hydroxyphenyl)-2 methyl-4 tetrahydrofuran in Form von farblosen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 118 °C.

Beispiel 55

p-(methyl-4'-tetrahydrofuryl-2') phenoxy-3 epoxy-1,2 propan

Formel II, R = H, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, n = 2, m = 0, Y = -CH - CH<sub>2</sub>

5

Man röhrt während 24 Std. bei Raumtemperatur eine Lösung von 9 g (p-hydroxyphenyl)-2 methyl-4 tetrahydrofuran, erhalten nach Beispiel 54, und 3,2 g Pottasche in 20 cm<sup>3</sup> Wasser und 10 cm<sup>3</sup> Epichlorhydrin in 150 cm<sup>3</sup> Äthanol. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft, in Chloroform aufgenommen, mit Wasser gewaschen, dann mit einer 5%igen Sodalösung und schliesslich wieder mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 10 g p-(methyl-4'-tetrahydrofuryl-2') phenoxy-3 epoxy-1,2 propan in Form eines Öles, das man so weiterverarbeitet.

Beispiel 56

p-(Methyl-4'-tetrahydrofuryl-2') phenoxy-1 isopropyl-amino-3 propenol-2

20 Formel I, R<sub>3</sub> = R = H, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, n = 2, m = 0, R<sub>2</sub> = Isopropyl  
Man lässt 48 Std. in einem verschlossenen Kolben bei Raumtemperatur eine Mischung von 10 g p-(methyl-4'-tetrahydrofuryl-2') phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, erhalten nach Beispiel 55, stehen. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und die basischen Produkte mit einer wässrigen Lösung von 10 %iger Salzsäure extrahiert. Die saure Phase wird in der Kälte

alkalisiert, mit Äther extrahiert, der Extrakt getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Der verbleibende Rückstand wird aus Pentan kristallisiert. Nach dem Umkristallisieren aus Pentan erhält man 4,2 g p-(Methyl-4'-tetrahydrofuranyl-2') phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol in Form von farblosen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 59 - 62 °C.

Beispiel 57

(p-Benzylxyphenyl)-1 furyl-3 propen-2 on-1

10 Formel III,  $R = R_1 = H$ ,  $n = 2$

Man löst in der Wärme in  $150 \text{ cm}^3$  Äthanol 60 g p-Benzylxyacetophenon und 24 g Furfurol. Nach dem Erkalten wird eine Lösung von 1,3 g Pottasche in  $15 \text{ cm}^3$  Äthanol, 95 %ig, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur 15 3 Std. gerührt, dann mit 150 g Eis versetzt. Die gebildeten Kristalle werden abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält so 78 g p-(Benzylxyphenyl)-1 furyl-3 propen-2 on-1 in Form von Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 114 °C.

20 Beispiel 58

(p-Hydroxyphenyl)-1 (tetrahydrofuranyl-2')-3 propan

Formel III,  $R_1 = R = H$ ,  $n = 2$ ,  $m = 0$

Man hydriert durch 7 Std. mit 70kg Wasserstoff bei  $120^\circ\text{C}$  eine Lösung von 78 g p-(Benzylxyphenyl)-1 furyl-3 propen-2 on-1, erhalten nach Beispiel 57, in  $400 \text{ cm}^3$  Methanol 25 in Gegenwart von Ni-Raney, das vorher mit 10 %iger Salz-

säure und 2-mal mit Wasser gewaschen wurde.

Das Reaktionsgemisch wird anschliessend filtriert, im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit 10 %iger 5 Pottaschelösung extrahiert. Die wässrige, alkalische Phase wird in der Kälte mit Salzsäure angesäuert und die organischen Produkte mit Äther extrahiert. Die ätherische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Äther im Vakuum abgedampft. Man gewinnt so 13 g (p-Hydroxy-10 phenyl)-1 (tetrahydrofuranyl-2')-3 propan in Form eines Öles, das in diesem Zustand weiterverarbeitet wird.

Beispiel 59

{p-[Tetrahydrofuranyl-2']-3 propyl] phenoxy}-3 epoxy-1,2 propan

15 Formel II,  $R = R_1 = H$ ,  $n = 2$ ,  $m = 3$ ,  $Y = -\text{CH} - \text{CH}_2$



Man verfährt nach Beispiel 55, verwendet jedoch 11,5 g (p-Hydroxyphenyl)-1 (tetrahydrofuranyl-2')-3 propan, erhalten nach Beispiel 58. Man gewinnt 14 g {p-[tetra-20 hydrofuranyl-2']-3 propyl] phenoxy} -3 epoxy-1,2 propan in Form eines Öles, das in diesem Zustand weiterverwendet wird.

Beispiel 60

{p-[Tetrahydrofuranyl-2']-3 propyl] phenoxy} -1 isopropyl-25 amino-3 propanol-2

Formel I,  $R = R_1 = R_3 = H$ ,  $n = 2$ ,  $m = 3$ ,  $R_2 = \text{Isopropyl}$

Man lässt während 7 Std. bei 120 bis 130 °C in einem geschlossenen Rohr eine Lösung von 14 g {p-[<sup>3</sup>(tetrahydrofuranyl-2')-3 propyl] phenoxy}-3 epoxy-1,2 propan, erhalten nach Beispiel 59, auf 30 cm<sup>3</sup> Isopropylamin 5 in 30 cm<sup>3</sup> Isopropanol einwirken. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft und in 10 %iger Salzsäure aufgenommen, neutralisiert und dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird auf 0 °C abgekühlt und in der Kälte mit 10 %iger Sodalösung alkalisiert. Der 10 Aminoalkohol wird mit Chloroform extrahiert, der Extrakt mit Wasser gewaschen, getrocknet über Na-Carbonat und mit Aktivkohle entfärbt. Nach dem Filtrieren und Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 7,5 g eines ölichen Rückstandes, der durch Zugabe von Maleinsäure, gelöst 15 in Aceton, in das Maleat verwandelt wird. Das Salz kristallisiert aus einer Mischung Aceton/Äther aus. Die Kristalle werden abgenutscht, mit einer Mischung von Aceton/Äther gewaschen und getrocknet. Man erhält 8,2 g {p-[<sup>3</sup>(Tetrahydrofuranyl-2')-3 propyl] phenoxy}-1 isopropylamino-3 propanol-2 in Form von farblosen Kristallen, die bei 127 20 bis 129 °C schmelzen.

Beispiel 61

(Furyl-2) (p-methoxyphenyl) keton

Formel XIV, R<sub>1</sub> = R = H, n = 2, m = 1

25 Man röhrt während 4 Std. bei 55 °C eine Mischung von 270 g Furan-2 Carbonsäure, 340 g Anisol und 2 kg Polyphosphorsäure. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegossen und die

organischen Produkten mit Äther extrahiert. Der Extrakt wird sorgfältig mit Wasser, einer 5 %igen Sodalösung und nochmals mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der verbleibende, ölige Rückstand im Vakuum destilliert. Man erhält 262 g Furyl-2 p-methoxyphenylketon in Form farbloser Kristalle.

$E_b$  2 mm Hg = 160 - 168 °C, F = 56 - 58 °C

Beispiel 62

(Furyl-2) (p-hydroxyphenyl) keton

10 Formel XIII,  $R_1 = R = H$ ,  $n = 2$ ,  $m = 1$

Man erhitzt während 1 Std. auf 210 °C eine Mischung von 30 g (Furyl-2) (p-methoxyphenyl)keton, erhalten nach Beispiel 61, und 90 g Pyridinchlorhydrat. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegossen und der gebildete Niederschlag abgenutscht. Der Niederschlag wird in einer 5 %igen Pottaschelösung aufgenommen. Die alkalische, wässrige Lösung wird sorgfältig mit Äther gewaschen und in der Kälte angesäuert. Die entstehenden Kristalle werden abgenutscht und getrocknet. Man erhält 16,5 g (Furyl-2) (p-hydroxyphenyl)keton in Form von farblosen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 163 °C.

Beispiel 63

p-Furfurylphenol

Formel XI,  $R_1 = R = H$ ,  $n = 2$ ,  $m = 1$

25 Man erhitzt auf 70 bis 80 °C eine Lösung 14,5 g (Furyl-2) (p-hydroxyphenyl)keton, erhalten nach Beispiel 62, in 65 cm<sup>3</sup> Wasser, das 6 g Pottasche enthält.

709884/1119

-42-

Man setzt langsam mit einem Spatel 12 g Kaliumborhydrid hinzu. Die Mischung wird anschliessend 4 Std. auf dem Wasserbad erhitzt, über Eis gegossen und bei 0 °C mit 10 %iger Salzsäure angesäuert. Die organischen Produkte werden mit Äther extrahiert, der Extrakt mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 12 g öligem Rückstand, der im Vakuum destilliert wird. Man gewinnt so 9 g p-Furfurylphenol in Form von farblosen Kristallen.

$E_b$  2 mm Hg = 135 - 138 °C, F = unter 50 °C.

10 Beispiel 64

p-Tetrahydrofurfuryl-phenol

Formel III,  $R_1 = R = H$ ,  $n = 2$ ,  $m = 1$

Man hydriert während 1 Std. 15 Min. mit 50 kg Wasserstoff eine Lösung von 10 g p-furfuryl-phenol, erhalten nach Beispiel 63, in 100 cm<sup>3</sup> Wasser, das 2,6 g Soda enthält, in Gegenwart von 2 g Ni-Raney. Das Reaktionsgemisch wird durch Filtration vom Katalysator getrennt und mit Äther extrahiert. Die alkalische, wässrige Phase wird mit 10 %iger Salzsäure bei 0 °C angesäuert und die organischen Produkte mit Äther extrahiert. Die ätherische Phase wird mit Wasser gewaschen und getrocknet, der Äther im Vakuum abgedampft. Der ölige Rückstand (8 g) wird im Vakuum destilliert. Man erhält so 5 g p-tetrahydrofurfuryl-phenol in Form eines farblosen Öls.

25  $E_b$  3,5 mm Hg = 155 - 158 °C.

Beispiel 65p-Tetrahydrofurfuryl phenoxy-3 epoxy-1,2 propan

Formel II,  $R = R_1 = H$ ,  $n = 2$ ,  $m = 1$ ,  $Y = -\text{CH} - \text{CH}_2$



5 Man verfährt wie im Beispiel 55, nur verwendet man 5 g p-Tetrahydrofurfuryl-phenol, erhalten nach Beispiel 64. Man erhält 5,8 g p-Tetrahydrofurfuryl phenoxy-3 epoxy-1,2 propan in Form eines Öles, das so in diesem Zustand weiterverwendet wird.

Beispiel 66p-Tetrahydrofurfuryl phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2

Formel I,  $R = R_1 = R_3 = H$ ,  $n = 2$ ,  $m = 1$ ,  $R_2 = \text{Isopropyl}$

Man verfährt wie nach Beispiel 56, nur verwendet man 2,5 g p-Tetrahydrofurfuryl phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, erhalten nach Beispiel 65. Man erhält 2,4 g p-Tetrahydrofurfuryl phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2 in Form von farblosen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 58 bis 60 °C.

Beispiel 67o-Brom p-tetrahydrofurfuryl phenol

Formel III,  $R_1 = H$ ,  $R = \text{Br}$ ,  $n = 2$ ,  $m = 1$

Eine Lösung von 8 g p-tetrahydrofurfuryl phenol, erhalten nach Beispiel 64, in 100 cm<sup>3</sup> Dimethylformamid wird durch ein Eis/Wasser-Gemisch abgekühlt. Man fügt in kleinen Portionen 8,5 g N-Brombernsteinsäure mit dem Spatel hinzu, lässt auf Raumtemperatur abkühlen, röhrt 6 Std. und lässt über Nacht stehen. Das Reaktionsgemisch wird

700884/1110

-14-

über Eis gegossen und mit Äther extrahiert. Die ätherische Phase wird mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers erhält man 10 g Rückstand, der in einer Mischung Äther/Aceton/Petroläther aufgenommen wird.

5 Das unlösliche Produkt, das sich abscheidet (1,2 g) entspricht o-Dibrom p-tetrahydrofurfuryl phenol und wird durch Filtration abgetrennt. ( $F = 143 - 147^{\circ}\text{C}$ ). Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft und kristallisiert. Nach dem Umkristallisieren aus Isopropyläther erhält man 4,5 g  
10 o-Brom-p-tetrahydrofurfuryl phenol in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 89 bis 91  $^{\circ}\text{C}$ .

Beispiel 68

o-Brom p-tetrahydrofurfuryl phenoxy-3 epoxy-1,2 propan

Formel II,  $R_1 = H$ ,  $R = Br$ ,  $n = 2$ ,  $m = 1$ ,  $Y = -CH - \begin{array}{c} \backslash \\ O \\ / \end{array} CH_2$

15

Man verfährt nach Beispiel 55, nur verwendet man 4,5 g o-Brom p-tetrahydrofurfuryl phenol, erhalten nach Beispiel 67. Man erhält 5 g o-Brom p-tetrahydrofurfuryl phenoxy-3 epoxy-1,2 propan in Form eines Öles, das man in der  
20 vorliegenden Form weiterverwendet.

Beispiel 69

o-Brom p-tetrahydrofurfuryl phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2

Formel I,  $R_1 = R_3 = H$ ,  $R = Br$ ,  $n = 2$ ,  $m = 1$ ,  $R_2 = t\text{-Butyl}$

25 Man verfährt nach Beispiel 56, nur verwendet man 5 g p-Tetrahydrofurfuryl phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, erhalten

709884/1110

-45-

nach Beispiel 68, und 10 cm<sup>3</sup> t-Butylamin. Man erhält ein Öl, das in Äther unter Beigabe von Salzsäure/Äther gelöst wird. Das gebildete, kristallisierte Chlorhydrat wird abgenutscht, mit Äther gewaschen und aus Isopropanol umkristallisiert. Man erhält so 4 g o-Brom p-Tetrahydrofurfuryl phenoxy-1 t-Butylamino-3 propanol-2 in Form farbloser Kristalle von Chlorhydrat mit einem Schmelzpunkt von 164 - 166 °C.

Beispiel 70

10 (Hydroxy-4 chlor-3 phenyl)-2 methyl-4 tetrahydrofuran  
Formel III, R = Cl, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, n = 2, m = 0  
Eine Lösung von 21 g (p-hydroxyphenyl)-2 methyl-4 tetrahydrofuran, erhalten nach Beispiel 54, in 210 cm<sup>3</sup> Dimethylformamid, wird durch eine Mischung Eis/Wasser gekühlt.

15 Man fügt in kleinen Portionen 15,8 g N-Chlorbernsteinsäure und lässt auf Raumtemperatur abkühlen. Nach 8 Std. Rühren lässt man durchweg 24 Std. stehen. Das Reaktionsprodukt wird in einem Eis/Wasser-Gemisch belassen und die organischen Produkte mit Äther extrahiert. Der Extrakt

20 wird mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers erhält man 2,46 g Rückstand. Dieser Rückstand wird mit einer Mischung Äther/Pentan verrieben und die gebildeten Kristalle aus Isopropyläther umkristallisiert. Man erhält schliesslich 14,4 g (Hydroxy-4 chlor-3 phenyl)-2

25 methyl-4 tetrahydrofuran in Form farbloser Kristalle, die bei 101 bis 103 °C schmelzen.

Beispiel 71

[o-Chlor p-(methyl-4' tetrahydrofuran-2') phenoxy-3  
epoxy-1,2 propan]

Formel II, R = Cl, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, n = 2, m = 0, Y = -CH - CH<sub>2</sub>  
 5

Man führt 24 Std. lang bei Raumtemperatur eine Lösung von 4,5 g (Hydroxy-4 chlor-3 phenyl)-2 methyl-4 tetrahydrofuran, erhalten nach Beispiel 70, 1,5 g Pottasche, gelöst in 10 cm<sup>3</sup> Wasser und 7,5 cm<sup>3</sup> Epichlorhydrin in 75 cm<sup>3</sup>  
 10 Äthanol.

Das Reaktionsgemisch wird dann im Vakuum eingedampft, in Chloroform aufgenommen, mit Wasser, einer 5 %igen Sodalösung und wiederum mit Wasser gewaschen. Man erhält nach Abtreibung des Chloroforms 5,2 g [o-Chlor p-(methyl-4' tetrahydrofuran-2')] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan in Form eines Öls, das in der anfallenden Form weiterverarbeitet wird.

Beispiel 72

[o-Chlor p-(methyl-4' tetrahydrofuran-2')] phenoxy-1  
 20 isopropylamino-3 propanol-2 chlorhydrat

Formel I, R = Cl, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = H, n = 2, m = 0, R<sub>2</sub> = Isopropyl

Man lässt 48 Std. bei Raumtemperatur in einem verschlossenen Kolben eine Mischung von 6,5 g [o-Chlor p-(methyl-4' tetrahydrofuran-2')] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, erhalten nach Beispiel 71, und 15 cm<sup>3</sup> Isopropylamin stehen. Das Reaktionsprodukt wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand

700864/1119

-47-

in Äther aufgenommen und die basischen Produkte mit einer 10 %igen wässrigen Lösung von Salzsäure extrahiert. Die saure Phase wird in der Kälte alkaliert und die organischen Stoffe mit Äther extrahiert, der Extrakt getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Der klare Rückstand (6 g) wird in 50 cm<sup>3</sup> Äther gelöst. Man gibt in der Kälte solange Salzsäure/Äther hinzu, bis der pH-Wert im sauren Bereich liegt. Die erhaltenen Kristalle werden abgenutscht und sorgsam mit Äther gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 5,7 g [o-Chlor p-(methyl-4'-tetrahydrofuranyl-2')] phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2 Chlorhydrat in Form von farblosen Kristallen, die bei 102 - 104 °C schmelzen.

Beispiel 73

15 [o-Chlor p-(methyl-4'-tetrahydrofuranyl-2')] phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2 Maleat

Formel I, R = Cl, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H, n = 2, m = 0, R<sub>2</sub> = t-Butyl

Man verfährt wie nach Beispiel 72, nur verwendet man 5,2 g 20 [o-Chlor p-(methyl-4'-tetrahydrofuranyl-2')] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, erhalten nach Beispiel 71, und 15 cm<sup>3</sup> t-Butylamin. Man erhält 5,7 g Base in Form eines ölichen Rückstandes. Um daraus das Maleat zu gewinnen, versetzt man ihn mit einer Maleinsäurelösung in Äther/Aceton.

25 Nach dem Absaugen und Waschen mit Äther erhält man 6,1 g [o-Chlor p-(methyl-4'-tetrahydrofuranyl-2')] phenoxy-1 t-Butylamino-3 propanol-2 Maleat in Form von farblosen

Kristalle, die bei 91 bis 94 °C schmelzen.

Beispiel 74

o-Chlor p-tetrahydrofurfuryl phenol

Formel III,  $R_1 = H$ ,  $R = Cl$ ,  $n = 2$ ,  $m = 1$

5 Man verfährt wie bei Beispiel 70, nur verwendet man 20 g p-tetrahydrofurfuryl phenol, erhalten nach Beispiel 64. Man erhält nach dem Umkristallisieren aus einer Mischung von Isopropyläther/Pentan 17,2 g o-chlor p-tetrahydrofurfuryl phenol in Form farbloser Kristalle, die bei  
10 54 bis 57 °C schmelzen.

Beispiel 75

o-Chlor p-tetrahydrofurfuryl phenoxy-3 epoxy-1,2 propan

Formel II,  $R_1 = H$ ,  $R = Cl$ ,  $n = 2$ ,  $m = 1$ ,  $Y = -\text{CH} - \text{CH}_2$



15 Man verfährt nach Beispiel 71, nur verwendet man 8,6 g o-Chlor p-tetrahydrofurfuryl phenol, erhalten nach Beispiel 74. Man erhält 10 g o-Chlor p-tetrahydrofurfuryl phenoxy-3 epoxy-1,2 propan in Form eines Öls, das in dieser anfallenden Form weiterverarbeitet wird.

20 Beispiel 76

o-Chlor p-tetrahydrofurfuryl phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2 Chlorhydrat

Formel I,  $R_1 = R_3 = H$ ,  $R = Cl$ ,  $n = 2$ ,  $m = 1$ ,  $R_2 = \text{Isopropyl}$

Man verfährt nach Beispiel 72, nur verwendet man 10 g

25 o-Chlor p-tetrahydrofurfuryl phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, erhalten nach Beispiel 75, und 20 cm<sup>3</sup> Isopropylamin. Man erhält die Base in Form eines ölichen Rückstandes. Dieser

709884/1119

-49-

Rückstand wird in 50 cm<sup>3</sup> Äther gelöst und in der Kälte mit Salzsäureäther bis zur sauren Reaktion versetzt. Der erhaltene, kristalline Niederschlag wird abgenutscht und sorgfältig mit Äther gewaschen. Man erhält so 9,3 g 5 o-Chlor p-tetrahydrofurfuryl phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2 Chlorhydrat in Form von farblosen Kristallen, die bei 99 bis 102 °C schmelzen.

Beispiel 77

o-Chlor p-tetrahydrofurfuryl phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2 Chlorhydrat

10 Formel I, R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = H, R = Cl, n = 2, m = 1, R<sub>2</sub> = t-Butyl  
Man verfährt nach Beispiel 72, nur verwendet man 8 g o-Chlor-p-tetrahydrofurfurylphenoxy-3 epoxy-1,2 propan, erhalten nach Beispiel 75, und 15 cm<sup>3</sup> t-Butylamin. Man erhält die Base in Form eines ölichen Rückstandes. Er wird 15 in 50 cm<sup>3</sup> Äther gelöst und in der Kälte solange mit Salzsäureäther versetzt, bis der pH-Wert im sauren Bereich liegt. Die erhaltenen Kristalle werden abgesaugt und sorgfältig mit Äther gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 20 5,2 g o-Chlor p-tetrahydrofurfuryl phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2 Chlorhydrat in Form von farblosen Kristallen, die bei 128 bis 131 °C schmelzen.

Beispiel 78

p-Tetrahydrofurfuryl phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2 Maleat

25 Formel I, R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = R = H, n = 2, m = 1, R<sub>2</sub> = t-Butyl  
Man verfährt nach Beispiel 72, nur verwendet man 12 g

700884/1118

-50-

p-Tetrahydrofurfuryl phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, erhalten nach Beispiel 65, und 20 cm<sup>3</sup> t-Butylamin. Man erhält die Base in Form eines öligem Rückstandes, aus dem man durch Zugabe von Maleinsäure, gelöst in einem Gemisch aus Aceton/Aether, das Maleat erhält. Nach dem Absaugen und Waschen der Kristalle mit Aether erhält man 11 g p-Tetrahydrofurfuryl phenoxy-1 t-butyleamino-3 propanol-2 Maleat in Form von farblosen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 144 bis 147 °C.

10 Beispiel 79(Methyl-5 furyl-2) (p-methoxyphenyl)keton

Formel XIV, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R = H, n = 2, m = 1

Man bereitet das Magnesiumsalz von 4-Bromanisol, indem man von 150 g 4-Bromanisol und 20 g Magnesium in 400 cm<sup>3</sup> Tetrahydrofurananhydrit ausgeht. Zu dieser Lösung gibt man tropfenweise unter Rührn eine Lösung von 75 g Methyl-5 furyl-2 nitril in 100 cm<sup>3</sup> Tetrahydrofuran. Man röhrt zunächst 1 Std. bei Raumtemperatur, dann 4 Std. am Rückflusskühlcr. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend gekühlt, Eis und 300 cm<sup>3</sup> 20 %ige Schwefelsäure zugegeben. Dann röhrt man 1 Std. bei Raumtemperatur und 2 Std. 30 min. bei 60 °C. Nach dem Abkühlen gibt man Wasser hinzzu, extrahiert mit Aether, wäscht mit Wasser und trocknet über Na-Sulfat. Nach dem Abdampfen des Athers erhält man 127 g Rückstand, der im Vakuum destilliert wird. Man erhält so 96 g (Methyl-5 furyl-2 (p-methoxyphenyl) keton

700884/1119

-51-

in Form eines farblosen Öles.  $\text{D}_{20}^{\text{mm}}$  1,3 = 205 bis 215 °C.

Beispiel 80

(Methyl-5 furyl-2) (p-hydroxyphenyl)keton

Formel XIII,  $R_1 = \text{CH}_3$ , R = H, n = 2, m = 1

5 Zu einer Lösung von 96 g von (Methyl-5 furyl-2) (p-hydroxyphenyl)keton, erhalten nach Beispiel 79, in 150 cm<sup>3</sup> Chlorbenzol fügt man vorsichtig mit dem Spatel 96 g Aluminiumchlorid. Nach Beendigung der Zugabe erhitzt man das Reaktionsgemisch 1 Std. auf 150 °C, kühlt ab, gießt 10 Wasser und Chloroform hinzu und trennt die organische Phase. Diese wird durch Zugabe von 10 %iger Pottasche-Lösung extrahiert. Die basische Lösung wird in der Kälte angesäuert, der gebildete Niederschlag abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 84 g

15 (Methyl-5 furyl-2) (p-hydroxyphenyl)keton in der Form von farblosen Kristallen, die bei 201 °C schmelzen.

Beispiel 81

p-(methyl-5 furyl)phenol

Formel XI,  $R_1 = \text{CH}_3$ , R = H, n = 2, m = 1

20 Man erhitzt eine Lösung von 84 g (Methyl-5 furyl-2) (p-hydroxyphenyl)keton, erhalten nach Beispiel 80, in 350 cm<sup>3</sup> Wasser, das 46,5 g Pottasche enthält. Zu dieser Lösung gibt man langsam mit dem Spatel 45 g K-Borhydrid. Das Reaktionsgemisch wird 1 Std. 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt, abgekühlt, auf Eis gegossen und bei 0 °C mit 10 %iger Salzsäure angesäuert. Die organischen Produkte werden mit Äther extrahiert, der Extrakt mit Was-

25

700804/1119

-52-

ORIGINAL INSPECTED

~~-52-~~  
58

5      sor gewaschen und getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 35 g eines ölichen Rückstandes, der im Vakuum destilliert wird. Man erhält so 50,7 g p-(methyl-5 furfuryl) phenol in Form eines Öles.  $E_b 1 \text{ mm Hg} = 130 \text{ bis } 135 \text{ }^\circ\text{C}$ .

Beispiel 32

p-(Methyl-5 tetrahydrofurfuryl)phenol

Formel III,  $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R = \text{H}$ ,  $n = 2$ ,  $m = 1$

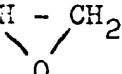
10      Man hydriert während einer Stunde und 15 Minuten mit 50 kg Wasserstoff bei  $110 \text{ }^\circ\text{C}$  eine Lösung von 50,7 g p-(Methyl-5 furfuryl)phenol, erhalten aus Beispiel 31, in 200 cm<sup>3</sup> Wasser, das 19,5 g Soda enthält, in Gegenwart von 10 g Ni-Raney. Das Reaktionsgemisch wird anschließend zur Entfernung des Katalysators filtriert und mit Äther extrahiert. Die wässrige, alkalische Phase wird bei  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  mit 10 %iger Salzsäure angesäuert und die organischen Produkte mit Äther extrahiert.

20      Die Äther-Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, der Äther im Vakuum abgedampft und der ölige Rückstand im Vakuum destilliert. Man erhält so 20 g p-(Methyl-5 tetrahydrofurfuryl)phenol in Form von farblosen Kristallen.  $E_b 2 \text{ mm Hg} = 160 \text{ bis } 175 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $F = 77 \text{ }^\circ\text{C}$ .

Beispiel 33

p-(Methyl-5 tetrahydrofurfuryl)phenoxy-3 epoxy-1,2 propan

25      Formel II,  $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R = \text{H}$ ,  $n = 2$ ,  $m = 1$ ,  $Y = -\text{CH} - \text{CH}_2$



700884/1118

-53-

Man verfährt nach Beispiel 71, nur verwendet man 7 g p-(Methyl-5 tetrahydrofurfuryl)phenol, erhalten nach Beispiel 82. Man erhält 9 g p-(Methyl-5 tetrahydrofurfuryl)phenoxy-3 epoxy-1,2 propan in Form eines Öles, 5 das man in dieser anfallenden Form weiterverarbeitet.

Beispiel 84

p-(Methyl-5 tetrahydrofurfuryl)phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2 Maleat

Formel I, R = H, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, n = 2, m = 1, R<sub>3</sub> = H, R<sub>2</sub> = 10 = Isopropyl

Man verfährt nach Beispiel 72, nur verwendet man 9 g p-(Methyl-5 tetrahydrofurfuryl)phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, erhalten nach Beispiel 83, und 20 cm<sup>3</sup> Isopropylamin. Man erhält die Bäse in Form eines ölichen Rückstandes, 15 aus dem man das Maleat durch Hinzufügen von Maleinsäure, in einem Gemisch Äther/Aceton gelöst, erhält. Nach dem Umkristallisieren aus Aceton erhält man 5,8 g p-(Methyl-5 tetrahydrofurfuryl)phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2 Maleat in Form von weißen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 102 bis 103 °C. 20

Beispiel 85

o-Brom p-(methyl-5 tetrahydrofurfuryl)phenol

Formel III, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R = Br, n = 2, m = 1

Man verfährt nach Beispiel 70, nur verwendet man 7,3 g 25 p-(Methyl-5 tetrahydrofurfuryl)phenol, erhalten nach Beispiel 82, und 6,8 g N-Brombernsteinsäureimid. Man erhält nach der Umkristallisation aus Heptan 6,3 g o-Brom p-

(methyl-5 tetrahydrofurfuryl)phenol in Form farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 161 °C.

Beispiel 86

5 o-Brom p-(methyl-5 tetrahydrofurfuryl) phenoxy-3 epoxy-1,2 propan

Formel II,  $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R = \text{Br}$ ,  $n = 2$ ,  $m = 1$ ,  $Y = -\text{CH} - \text{CH}_2$

10 Man verfährt nach Beispiel 71, nur verwendet man 6,3 g o-Brom p-(Methyl-5 tetrahydrofurfuryl)phenol, erhalten nach Beispiel 84. Man erhält 7,3 g o-Brom p-(methyl-5 tetrahydrofurfuryl)phenoxy-3 epoxy-1,2 propan in Form eines Öles, das in diesem Zustand weiterverarbeitet wird.

Beispiel 87

15 [o-Brom p-(methyl-5 tetrahydrofurfuryl)] phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2 Maleat

Formel I,  $R = \text{Br}$ ,  $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $n = 2$ ,  $m = 1$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{t-Butyl}$

20 Man verfährt nach Beispiel 72; nur verwendet man 7,3 g [o-Brom p-(Methyl-5 tetrahydrofurfuryl)] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, erhalten nach Beispiel 86, und 20 cm<sup>3</sup> t-Butylamin. Man erhält 7 g Base in Form eines ölichen Rückstandes, der durch Zusatz von Maleinsäure in einem Gemisch von Äther/Aceton in das Maleat umgewandelt wird. Die erhaltenen Kristalle werden abgesaugt und mit Äther gewaschen. Man erhält so 7,7 g [o-Brom p-(Methyl-5 tetra-

hydrofurfuryl)] phenoxy-1 t-butyleamino-3 propanol-2 Ketone  
in Form von farblosen Kristallen mit einem Schmelzpunkt  
von 85 bis 88 °C.

Beispiel 88

5    (Furyl-2)(methoxy-4 n-propyl-3 phenyl)keton  
Formel XIV,  $R_1 = H$ ,  $R = n\text{-Propyl}$ ,  $n = 2$ ,  $m = 1$   
Zu einer Lösung von 64 g n-Propyl-2 methoxy-1 Benzol in  
600 cm<sup>3</sup> Dichlormethan, in der 60 g Al-Chlorid suspendiert  
sind, gibt man tropfenweise unter Kühlung mit Eis/Wasser-  
10    Gemisch eine Lösung von 56 g Duran-2 carbonsäurechlorid in  
100 cm<sup>3</sup> Dichlormethan. Das Reaktionsgemisch wird an-  
schliessend gerührt, 3 1/2 Std. bei Raumtemperatur. Die  
Lösung wird über Eis/Wasser-Gemisch ausgegossen und mit  
Salzsäure angesäuert. Die Dichlormethan-Phase wird abkon-  
15    tieriert, mit Wasser gewaschen, dann mit einer 5 %igen Soda-  
lösung und wiederum mit Wasser über Na-Sulfat getrocknet.  
Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand  
im Vakuum destilliert. Man erhält so 112,5 g (Furyl-2)  
(methoxy-4 n-propyl-3 phenyl)keton in Form einer farb-  
20    losen Flüssigkeit.  $E_b 2 \text{ mm Hg} = 175 \text{ bis } 190 \text{ }^\circ\text{C}$ .

Beispiel 89

(Furyl-2)(hydroxy-4 n-Propyl-3 phenyl)keton  
Formel XIII,  $R_1 = H$ ,  $R = n\text{-Propyl}$ ,  $n = 2$ ,  $m = 1$   
Man verfährt nach Beispiel 80, nur verwendet man 112,5 g  
25    (Furyl-2)(methoxy-4 n-propyl-3 phenyl)keton, erhalten nach  
Beispiel 88. Man erhält 95,5 g (Furyl-2)(hydroxy-4 n-  
propyl-3 phenyl)keton in Form farbloser Kristalle mit

700804/1118

-57-

ORIGINAL INSPECTED

inem Schmelzpunkt von 102 °C.

Beispiel 90

o-n-Propyl p-furfurylphenol

Formel XI,  $R_1 = H$ ,  $R = n\text{-Propyl}$ ,  $n = 2$ ,  $m = 1$

5 Man verfährt nach Beispiel 81, nur verwendet man 95,5 g (Furyl-2)(hydroxy-4 n-propyl-3 phenyl)keton, erhalten nach Beispiel 89. Man erhält nach der Vakuumdestillation 26,0 g o-n-Propyl p-furfurylphenol in Form eines farblosen Öls.  $E_b 2 \text{ mm Hg} = 158 \text{ bis } 160 \text{ }^\circ\text{C}$ .

10 Beispiel 91

o-n-Propyl-p-tetrahydrofurfurylphenol

Formel III,  $R_1 = H$ ,  $R = n\text{-Propyl}$ ,  $n = 2$ ,  $m = 1$

Man hydriert während 16 Std. mit 40 kg Wasserstoff bei Raumtemperatur eine Lösung von 25,8 g o-n-Propyl p-furfurylphenol, erhalten nach Beispiel 90, in 100  $\text{cm}^3$  Wasser, das 8,1 g Pottasche enthält, in Gegenwart von Ni-Raney.

Das Reaktionsgemisch wird zur Abtrennung des Katalysators filtriert und mit Äther extrahiert. Die alkalische Phase 20 wird mit 10 %iger Salzsäure angesäuert und die organischen Substanzen mit Äther extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und getrocknet, der Äther im Vakuum abgedampft und der Rückstand (25 g) im Vakuum destilliert. Man erhält so 21 g o-n-Propyl p-tetrahydrofurfurylphenol 25 in Form eines farblosen Öls.  $E_b 2 \text{ mm Hg} = 185 \text{ }^\circ\text{C}$ .

Beispiel 92[o-n-Propyl p-tetrahydrofurfuryl] phenoxy-3 epoxy-1,2propanFormel II,  $R_1 = H$ ,  $R = n\text{-Propyl}$ ,  $n = 2$ ,  $m = 1$ ,  $Y = -\text{CH} - \text{CH}_2$ 

5

Man verfährt nach Beispiel 71, nur verwendet man 21 g o-n-Propyl p-tetrahydrofurfurylphenol, erhalten nach Beispiel 91. Man erhält 24,3 g [o-n-Propyl p-tetrahydrofurfuryl] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan in Form eines Öls, das man in 10 diesem anfallenden Zustand weiterverarbeitet.

Beispiel 93[o-n-Propyl p-tetrahydrofurfuryl] phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2 MaleatFormel I,  $R_1 = H$ ,  $R = n\text{-Propyl}$ ,  $n = 2$ ,  $m = 1$ ,  $R_3 = H$ ,  $R_2 =$  15  $t\text{-Butyl}$ 

Man verfährt nach Beispiel 72, nur verwendet man 14,3 g [o-n-Propyl p-tetrahydrofurfuryl] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, erhalten nach Beispiel 92, und 25 cm<sup>3</sup> t-Butylamin. Man erhält 9,2 g Base in Form eines ölichen Rückstandes. 20 Um daraus das Maleat zu erhalten, setzt man Maleinsäure in einer Mischung Aceton/Äther hinzu. Nach dem Absaugen und Waschen mit Äther erhält man 10,9 g [o-n-Propyl p-tetrahydrofurfuryl] phenoxy-1 t-butylamino-3 propanol-2 Maleat in Form von farblosen Kristallen, die bei 106 bis 25 108 °C schmelzen.

Beispiel 94[o-n-Propyl p-tetrahydrofurfuryl] phenoxy-1 isopropyl-  
amino-3 propanol-2 ChlorhydratFormel I,  $R_1 = H$ ,  $R = n\text{-Propyl}$ ,  $n = 2$ ,  $m = 1$ ,  $R_3 = H$ ,5  $R_2 = \text{Isopropyl}$ 

Man verfährt nach Beispiel 72, nur verwendet man 10 g

[o-n-propyl p-tetrahydrofurfuryl] phenoxy-3 epoxy-1,2 propan, erhalten nach Beispiel 92, und 20 cm<sup>3</sup> Isopropylamin. Man erhält 7,4 g der Base in Form eines ölichen Rück-

10 standes, der in Äther gelöst wird, und wird durch Zugabe von Salzsäureäther sauer eingestellt. Die erhaltenen Kristalle werden abgesaugt und sorgfältig mit Äther gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 7,5 g [o-n-Propyl

15 p-tetrahydrofurfuryl] phenoxy-1 isopropylamino-3 propanol-2 Chlorhydrat in Form von farblosen Kristallen, die bei 108 bis 111 °C schmelzen.

Die pharmakologischen Anwendungsbereiche der Produkte gemäss der Erfindung werden nachfolgend gegeben.

I - Hemodynamische Cardiovasculaire beim Hund20 A) EigenwirkungVerfahren:

Hunde jeder Art, männlich oder weiblich, werden mit Nembutal betäubt (30 mg/kg I.V.) und künstlich durch eine Pumpe Pesty RPP beatmet. Sie erhalten einen Über-

25 schuss an Sauerstoff. Man misst:

- den Druck der Schlagader (p.a. syst.), systolisch und (p.a. diast.) diastolisch,
- die Herzfrequenz (F.C.)
- die myocardiale Kontraktionskraft (F. Co)

5 Die Signale werden von einem Dynograph von Beckmann verstärkt und aufgezeichnet. Man berechnet:

- den mittleren, arteriellen Druck (P.A. moy.) = diastolischer Druck + 0,43 (systolischer Druck - diastolischer Druck).

10 Die Versuchsprodukte werden in Vene injiziert, in Dosen von 0,125, 0,50, 2 und 4 mg/kg, gelöst in wässriger, 9 %iger Kochsalzlösung.

Resultate:

15 Die Tabelle I (nachfolgend) zeigt die mittleren Resultate in Prozenten der Änderung der Ausgangswerte der verschiedenen gemessenen Parameter der einzelnen Versuche.

**B) β-blockierende Wirkung**

Verfahren:

Die adrenergetische,  $\beta$ -blockierende Wirkung der einzelnen Proben wurde an denselben Hunden durchgeführt, im Vergleich zur Einwirkung von Isoprenalin auf  $\beta_1$  und  $\beta_2$ .

Man berechnet die prozentuale Verminderung der  $\beta_1$ -Wirkung (Erhöhung der myocardialen Kontraktionskraft) und der  $\beta_2$ -Wirkung (Verminderung des arteriellen, diastolischen Drucks) von Isoprenalin, in Funktion der einzelnen Dosen der verschiedenen Versuchsproben.

Resultate:

Die Tabelle II und III (nachfolgend) fassen die prozentuale, mittlere Verminderung der Wirkung  $\beta_1$  und  $\beta_2$  von Isoprenalin zusammen.

5    II - Toxische Wirkungen

Die letale Dosis 50 bei Ratten erreicht bei den einzelnen Versuchen zwischen 64 und 256 mg/kg. Diese Produkte werden auf dem intraperitonealen Weg angewendet.

Die Produkte der einzelnen Beispiele ergeben eine  $\beta_1$ -blockierende Wirkung und können bei Angina pectoris und arterieller Hypertonie als Therapeutikum verwendet werden; sie können in täglichen Dosen (oral) von 100 bis 400 mg, intravenös 25 - 100 mg, angewendet werden.

Die Produkte können als Pillen zu je 25 und 100 mg oder als Injektionsampullen in Dosen zu 5 und 25 mg hergestellt werden.

Tabelle I

Produkt Beispiel Nr.	Dosis mg/kg I.V.	Mittlerer Druck, Δ%	Herzfrequenz, Δ%	Kontraktions- kraft, Δ%	Dauer der Wirkung in Min.
5	0,5	- 6	- 15	- 15	5
	4,0	- 27	- 13	- 27	> 10
10	0,5	- 13	- 19	- 11	10
	4,0	- 55	- 22	- 45	> 30
16	0,5	- 6	- 10	- 17	5
	4,0	- 11	- 12	- 20	25
43	0,5	- 4	- 16	- 30	20
	4,0	- 53	- 15	- 56	> 30
44	0,5	+ 5	- 11	- 15	5
	4,0	- 54	- 10	- 56	> 30
30	0,5	- 4	- 6	- 20	20
	4,0	- 45	- 9	- 57	> 30
20	0,5	+ 6	- 6	- 14	5
	4,0	- 38	- 10	- 30	> 30
17	0,5	+ 16	- 14	- 18	15
	4,0	- 45	- 10	- 46	> 30
21	0,5	+ 5	- 2	- 3	2
	4,0	- 35	- 5	- 27	15
24	0,5	+ 4	- 4	- 6	5
	4,0	- 30	- 9	- 32	15
35	0,5	+ 4	- 12	- 7	5
	4,0	- 21	- 24	- 33	20
53	0,5	+ 2	+ 5	+ 3	2
	4,0	- 49	- 4	- 35	20

Tabelle I (Fortsetzung 1)

Produkt Beispiel Nr.	Dosis mg/kg I.V.	Mittlerer Druck, Δ %	Herzfrequenz, Δ %	Kontraktions- kraft, Δ %	Dauer der Wirkung in Min.
36	0,5	- 5	- 8	- 13	10
	4,0	- 23	- 9	- 27	15
12	0,5	- 6	- 9	- 18	15
	4,0	- 42	- 4	- 39	> 30
13	0,5	- 8	- 9	- 7	5
	4,0	- 32	- 29	- 27	20
25	0,5	- 8	- 3	- 3	5
	4,0	- 36	- 7	- 23	10
26	0,5	- 5	- 9	- 7	5
	4,0	- 45	- 16	- 26	20
27	0,5	- 2	- 5	- 8	5
	4,0	- 36	+ 24	- 16	20
47	0,5	0	0	0	
	4,0	- 40	- 1	- 36	25
48	0,5	- 4	- 11	- 3	> 15
	4,0	- 43	- 9	- 35	> 30
60	0,5	- 8	- 4	- 8	5
	4,0	- 55	- 5	- 51	20
56	0,5	- 6	- 10	- 6	3
	4,0	- 43	- 5	- 35	20
66	0,5	- 7	- 10	- 18	20
	4,0	- 34	- 4	- 44	> 40
69	0,5	- 3	- 4	- 8	5
	2,0	- 22	- 5	- 21	> 20

708884/1118

Tabelle I (Fortsetzung 2)

Produkt Beispiel Nr.	Dosis mg/kg I.V.	Mittlerer Druck, Δ %	Herzfrequenz, Δ %	Kontraktions- kraft, Δ %	Dauer der Wirkung in Min.
72	0,5 4,0	- 2 - 28	- 10 - 11	- 9 - 31	15 > 20
73	0,5 4,0	- 6 - 32	- 10 - 7	- 10 - 25	> 15 > 20
76	0,5 4,0	- 6 - 39	- 6 - 5	- 9 - 34	15 > 20
77	0,5 2,0	- 6 - 36	- 5 - 3	- 4 - 26	15 > 20
78	0,5 4,0	- 9 - 42	- 10 - 8	- 16 - 58	> 15 > 30
84	0,5 4,0	- 2 - 35	- 6 - 8	- 13 - 43	> 15 > 30
87	0,5 4,0	- 4 - 33	- 2 - 3	- 10 - 33	15 30
93	0,5 4,0	- 8 - 46	- 5 - 8	- 10 - 37	> 15 > 20
94	0,5 4,0	- 4 - 35	- 6 - 8	- 6 - 25	> 15 > 20

Tabelle II

Prozentsätze der  $\beta_1$ -blockierenden Wirkung von Isoprenalin

Produkt des Bei- spiels	Dosis in mg/kg (intravenös)			
	0,125	0,5	2,0	4,0
5	+ 47	+ 77	+ 89	+ 95
10	+ 27	+ 62	+ 91	+ 97
16	+ 13	+ 43	+ 70	+ 86
43	+ 19	+ 47	+ 67	+ 70
44	0	+ 23	+ 55	+ 81
50	+ 32	+ 68	+ 85	+ 91
20	+ 43	+ 73	+ 86	+ 100
17	+ 9	+ 45	+ 82	+ 90
21	+ 85	+ 97	+ 100	+ 100
24	+ 26	+ 62	+ 88	+ 97
35	0	+ 19	+ 42	+ 44
53	+ 13	+ 45	+ 80	+ 90

Tabelle II (Fortsetzung)

Produkt des Bei- spiels	Dosis in mg/kg (intravenös)				
	0,032	0,125	0,50	2,0	4,0
36	-	+ 25	+ 55	+ 95	+ 100
12	-	+ 46	+ 72	+ 84	+ 90
13	-	+ 12	+ 32	+ 87	+ 93
25	-	+ 65	+ 96	+ 100	+ 100
26	-	+ 14	+ 31	+ 62	+ 89
27	-	0	0	0	+ 8
47	-	+ 66	+ 100	+ 100	+ 100
48	+ 30	+ 78	+ 100	+ 100	+ 100
60	+ 24	+ 47	+ 74	+ 90	+ 100
56	+ 42	+ 63	+ 92	+ 100	+ 100
66	+ 50	+ 78	+ 93	+ 95	+ 100
69	+ 78	+ 100	+ 100	+ 100	+ 100
72	+ 4	+ 38	+ 67	+ 92	+ 97
73	+ 28	+ 41	+ 76	+ 94	+ 97
76	+ 30	+ 60	+ 92	+ 97	+ 95
77	+ 57	+ 89	+ 99	+ 100	+ 100
78	+ 13	+ 37	+ 53	+ 70	+ 78

70988471119

2733305

~~67~~  
72Tabelle II (Fortsetzung 2)

Produkt des Bei- spiels	Dosis in mg/kg (intravenös)				
	0,032	0,125	0,50	2,0	4,0
84	+ 9	+ 35	+ 63	+ 80	+ 100
87	+ 39	+ 85	+ 98	+ 100	+ 100
93	+ 29	+ 58	+ 86	+ 95	+ 96
94	+ 50	+ 62	+ 90	+ 95	+ 100

Tabelle IIIProzentsätze der  $\beta_2$ -blockierenden Wirkung von Isoprenalin

Produkt des Bei- spiels	Dosis in mg/kg (intravenös)			
	0,125	0,5	2,0	4,0
5	+ 40	+ 18	+ 36	+ 18
10	+ 35	+ 18	+ 31	+ 44
16	+ 36	+ 36	+ 46	+ 57
43	+ 11	+ 17	+ 15	+ 8
44	0	+ 9	+ 9	+ 55
30	+ 10	+ 41	+ 50	+ 60
20	+ 15	+ 25	+ 29	+ 54
17	0	+ 10	+ 53	+ 36
21	+ 25	+ 42	+ 37	+ 53
24	+ 22	+ 19	+ 33	+ 36
35	+ 10	+ 29	+ 12	+ 31
53	+ 9	+ 9	+ 20	+ 39

~~-69~~  
74

Tabelle III (Fortsetzung)

Produkt des Bei- spieles	Dosis in mg/kg (intravenös)				
	0,032	0,125	0,50	2,0	4,0
36	-	+ 10	+ 20	+ 45	+ 50
12	-	+ 25	+ 45	+ 35	+ 50
13	-	+ 6	+ 15	+ 30	+ 49
25	-	+ 22	+ 16	+ 33	+ 60
26	-	+ 6	+ 13	+ 11	+ 5
27	-	+ 38	+ 21	0	0
47	-	+ 27	+ 34	+ 27	+ 41
48	+ 16	+ 25	+ 46	+ 66	+ 83
60	0	0	+ 3	+ 9	+ 15
56	+ 9	+ 7	+ 8	0	+ 5
66	+ 17	+ 24	+ 33	+ 57	+ 83
69	+ 33	+ 59	+ 72	+ 85	+ 77
72	+ 9	+ 11	+ 46	+ 31	+ 54
73	+ 10	+ 6	+ 13	+ 13	+ 13
76	0	0	+ 1	+ 18	+ 58
77	+ 20	+ 25	+ 44	+ 67	+ 83
78	0	+ 9	+ 13	+ 18	+ 78

709884/1119

2733305

~~70~~  
75

Tabelle III (Fortsetzung 2)

Produkt des Bei- spieles	Dosis in mg/kg (intravenös)	0,032	0,125	0,50	2,0	4,0
84	+ 37	+ 37	+ 37	+ 22	+ 50	
87	+ 15	+ 24	+ 21	+ 36	+ 67	
93	+ 1	+ 6	+ 13	+ 48	+ 69	
94	+ 12	+ 32	+ 71	+ 86	+ 92	

~~709884/1119~~

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**